

Über die Ausscheidung von
Corticoid-Metaboliten bei Kindern
mit cerebralen Anfallsleiden

von

HANNS-NORBERT GENIUS

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts - Kinderklinik München
im Dr. von Hauner'schen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Alfred Wiskott

Über die Ausscheidung von
Corticoid - Metaboliten
bei Kindern mit cerebralen Anfallsleiden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Hanns - Norbert Genius
aus Mayen / Rhf.

München

1965

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. D. Pache
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Wiskott
Dekan:	Prof. Dr. med. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 3. 1965

Einleitung	1
I Einfluß von Antikonvulsiva auf die angewendete Bestimmungsmethode für die Corticosteroide	
1) Chemie wichtiger krampfhemmender Mittel	3
2) Schicksal von krampfhemmenden Mitteln im Organismus	3
3) Bestimmungsmethode für die 17-Ketosteroide und die 17-ketogenen-Steroide	7
4) Methodische Untersuchungen	12
II Klinische Untersuchungen	
1) Untersuchungsmaterial	25
2) Protokolle über die untersuchten Kinder	25
3) Auswertung der Meßergebnisse	
a) Individueller Mittelwert der Steroidausscheidung	41
b) Einfluß von Stressituationen auf die Steroidausscheidung	41
c) Einfluß von Anfällen auf die Steroidausscheidung	42
d) Einfluß der Medikation von Antikonvulsiva auf die quantitative Steroidausscheidung	43
e) Einfluß der Medikation von Antikonvulsiva auf die qualitative Steroidausscheidung	44
III Wetterabhängigkeit biologischer Reaktionen	
1) Biotropie der Wettervorgänge	47
2) Quantitative Steroidausscheidung bei den einzelnen Wetterphasen	48
Zusammenfassung	57
Anhang:	
1) Statistische Formeln	60
2) Wetterkarte für den Untersuchungszeitraum	60
Literaturverzeichnis	64

Einleitung

Seitdem es möglich ist, Nebennierenrindenhormone synthetisch darzustellen, haben diese Substanzen in der Medizin einen weiten Anwendungsbereich gefunden. Grundlage einer therapeutisch wirksamen Medikation von Nebennierenrindenpräparaten bildet die Prüfung der jeweiligen Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde und des Effektes einer solchen Medikation.

Nach Aufklärung ihrer chemischen Struktur erwiesen sich die von der Nebennierenrinde gebildeten Hormone als Abkömmlinge des Sterans. Diese als Corticosteroide bezeichneten Wirkstoffe stellen eine Gruppe charakteristisch substituierter C - 21 - Steroide dar.

Zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde sind eine Reihe von Methoden zur Bestimmung der Corticosteroide bzw. ihrer Metaboliten sowohl im Blut als auch im Urin entwickelt worden.

Erstmals berichteten KLEIN und LIVINGSTONE (1950)¹⁹ bei der Behandlung der BNS-Krämpfe mit ACTH über therapeutische Erfolge. Im deutschen Sprachraum stammen die ersten Mitteilungen über eine solche Behandlung von PACHE (1959)³¹, von DUMMERMUTH (1959)¹² und von KOCH und GRÜTZNER (1960)²⁰.

RETT (1954)³⁴ hatte versucht, die Nebennierenrinde auch für die Genese anderer Formen cerebraler Krampfanfälle in den Mittelpunkt zu rücken. Er hält den Krampfanfall für die Folge einer vegetativen Regulationsstörung. Nach verschiedenen Funktionsproben glaubt er, in der Nebennierenrinde die Störungsquelle gefunden zu haben. Bei fast allen seiner Patienten fand er eine Verminderung der 17-Ketosteroidausscheidung (17-KS) auf die untere Grenze der Norm oder auf unternormale Werte. Wesentliche Unterschiede zwischen den Kindern mit Grand-mal, Petit-mal und Fieber-Occasionskrämpfen haben nicht bestanden. Diese Ergebnisse führten RETT (1954)³⁴ zu der Annahme einer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Durch die therapeutische Gabe von Percorten konnte er gewisse Erfolge er-

zielen.

PIESBERGEN (1956) ³² fand bei der Nachprüfung dieser Ergebnisse mit der 17-KS-Bestimmung in der Münchener Universitätskinderklinik bei 24 Kindern mit cerebralen Anfällen im allgemeinen weder in der Höhe der Ausscheidung noch in der Schwankungsbreite von Normalbefunden abweichende Werte. Bei 2 Kindern mit häufigen großen Anfällen und täglich zahlreichen Absenzen war der Durchschnittswert der Ausscheidung jedoch deutlich erhöht bei sehr großer Schwankungsbreite. Auch PIESBERGEN (1956) ³² berichtet über Therapieerfolge mit Percorten.

Da durch die 17-KS-Bestimmung im Urin hauptsächlich die Metaboliten der androgenen Nebennierenrindenhormone und des Testosterons erfaßt werden, sollte im Rahmen dieser Arbeit erstens der Funktionszustand der Nebennierenrinde durch Bestimmung der sogenannten „ketogenen-Steroide“ (17-KGS) bei Kindern mit cerebralen Anfallsleiden geprüft werden [II 3 a bis c]. Bei dieser Bestimmungsmethode wird durch Oxydation der 17-OH-Gruppe zur Ketogruppe nach anschließender Hydrolyse der größte Teil der Metaboliten des Cortisols nachgewiesen. Zweitens war die Frage zu beantworten, ob und wie weit die Gabe von Antikonvulsiva die Cortinaktivität zu beeinflussen vermag [II 3 d und e]. Vorher mußte jedoch geklärt werden welche Faktoren die Untersuchungsmethode evtl. stören und damit das Untersuchungsergebnis fälschen könnten [I 4, III 2].

I Einfluß der Antikonvulsiva auf die angewendete Bestimmungsmethode für die Corticosteroide

1) Chemie wichtiger krampfhemmender Mittel

Wegen einer möglichen Beeinflussung oder Störung der Zimmermann'schen Farbreaktion zur Bestimmung von Harnmetaboliten der Nebennierenhormone durch krampfhemmende Mittel oder durch deren Abbauprodukte, seien in einer Übersicht die wichtigsten dieser Medikamente zusammengestellt (Tab. 1) und die Strukturformeln der Hauptsubstanzen aufgezeichnet (Abb. 1). Nach TOMAN und TAYLOR (1954) ³⁹ scheint die Grundstruktur $R_3 - C - CO - NR - CO$ von fundamentaler Bedeutung für die antikonvulsive Wirkung zu sein.

2) Schicksal von krampfhemmenden Mitteln im Organismus

Die wenigen Medikamente, die in dieser Hinsicht untersucht worden sind, werden im Organismus in einer für jede Verbindung charakteristischen Weise verteilt. Zu Einzelheiten hierzu siehe TOMAN und TAYLOR (1954) ³⁹ und die dort zusammengestellte Literatur.

Die bisherigen Untersuchungen über die Ausscheidung von Antikonvulsiva aus dem Organismus zeigen, daß ein großer Teil der verabreichten Medikamente im Urin nicht wiedergefunden wurde. Würde man die Ausscheidung im Stuhl in Betracht ziehen, so würde man für manche Mittel sicherlich einen großen Teil der Medikamente im unveränderten Zustand ausgeschieden finden, da manche dieser Verbindungen in den Körperflüssigkeiten nur wenig löslich sind. Abbauprodukte der Antikonvulsiva sind nur in wenigen Fällen isoliert und quantitativ bestimmt worden (TOMAN und TAYLOR 1954 ³⁹).

Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen in einer Übersicht.

Bromide (LOCOCK 1857 ²⁶)

Chloralhydrat (LIEBREICH 1869 ²⁵)

Barbiturate (HAUPTMANN 1912 ¹⁷)

Luminal (5-Phenyl-5-aethylbarbiturat)

Prominal (3-Methyl-5-phenyl-5-aethylbarbiturat)

Hydantoine (PUTNAM und MERRIT 1937 ³³)

Zentropil [Dilantin, Epanutin] (5,5-Diphenylhydantoin)

Mesantoin (3-Methyl-5,5-phenyläethylhydantoin)

Oxazolidine (RICHARDS 1945 ³⁵)

Tridione (3,5,5-Trimethyloxazolidin)

Paradione (3,5-Dimethyl-5-aethyloxazolidin-2,4-dion)

Petidiol (3-Aethyl-5,5-dimethyloxazolidin-2,4-dion)

Acetylarnstoff (EVERETT 1949 ¹³)

Phenurone (Phenylacetylarnstoff)

Succinimide (ZIMMERMANN 1951 ⁴⁵)

Milontin (Methylphenylsuccinimid)

Petnutin (N-methyl- α -methyl- α -phenylsuccinimid)

Suxinutin [Petnidan] (α -Aethyl- α -methylsuccinimid)

Pyrimidine (HANDLEY und STEWART 1952 ¹⁶)

Mylepsinum (5-Phenyl-5-aethyl-hexahydropyrimidin)

Tabelle 1) Übersicht über die wichtigsten Antikonvulsiva

Bromide NaBr KBr NH_4Br

Chloralhydrat $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$

Mylepsinum

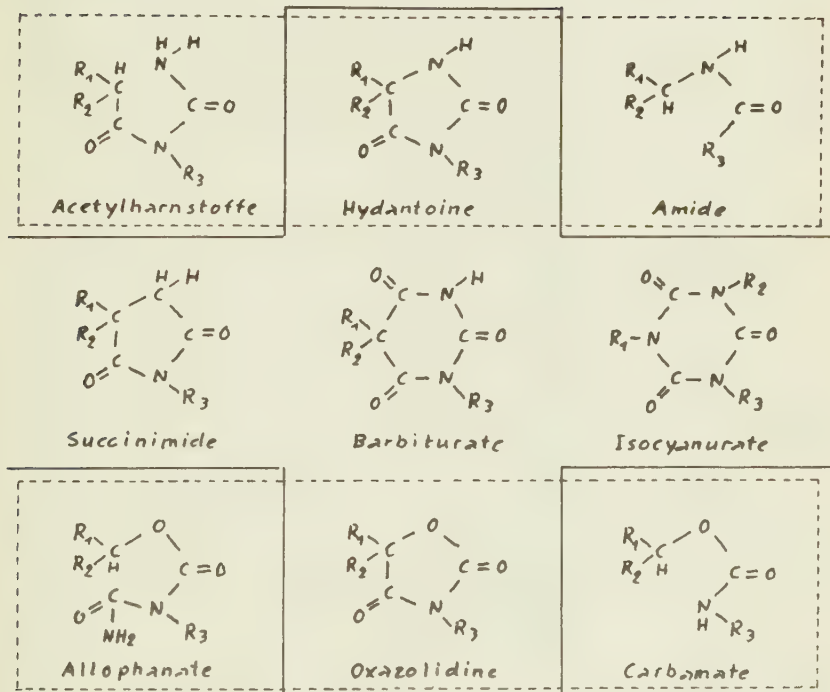
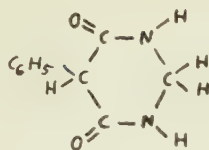


Abbildung 1) Chemische Strukturen der Hauptsubstanzen

Innerhalb des Kreuzes sind die geschlossenen Ringe und in den äußeren Ecken die offenen Verbindungen dargestellt. Die mittlere senkrechte Reihe enthält drei der klinisch wichtigen Verbindungen. Die obere horizontale Reihe zeigt die Verwandtschaft von Acylharnstoffen und Amiden mit den Hydantoinen. Die unterste Reihe erläutert die Beziehungen zwischen den Allophanaten und Carbamaten einerseits und den Oxazolidinen andererseits (TOMAN und TAYLOR 1954).

	% im Urin unverän- dert aus- geschie- den	Abbau-Produkt	% als Ab- bau-Pro- dukt im Urin aus- geschie- den	% des Medi- kamentes nicht wiederge- funden	Unter- suchungs- objekt
Luminal	10-25	?	-	75-90	Mensch Hund
Prominal	0	Luminal	4	95	Hund
Gemonil	2-3	Veronal	44	50	Hund
Dilantin	10 5	- 5,5-Diphenyl- hydantoin- säure	- -	90 10	Mensch Hund
	1-4	5,5-Diphenyl- α-amino-essig- säure 5,5-Diphenyl- hydantoin- säure 5,5-Diphenyl- α-amino-essig- säure	1-5 10-17	65-70	Mensch Hund
Mesantoin	0	5-Aethyl-5- phenyl-hydan- toin (Nirva- nol)	10-20 1-33	80 80	Hund Mensch
Nirvanol	15	5-Aethyl-5- phenyl-hydan- toinsäure 5-Aethyl-5- phenyl-α-ami- no-essigsäure	1 30	95	Hund
Tridione	2 1-3	? ? 5,5-Dimethyl- 2,4-oxazolidi- ne-dion	- - 2-12	90 75-77 85-98	Mensch Ratte Hund
Phenurone	0	phenolartige Verbindungen	30-40	60-70	Mensch

Tabelle 2) Untersuchungen über die Ausscheidung von Antikonvulsiva und ihrer Abbauprodukte im Urin (TOMAN und TAYLOR 1954)

3) Bestimmungsmethode für die 17-KS und die 17-KGS

Ausgangspunkt für die Entwicklung der Zimmermann'schen Farbreaktion zur quantitativen Bestimmung von Corticosteroiden war die von JAFFÉ (1886) ¹⁸ für Kreatinin mit Pikrinsäure und Natronlauge angegebene Farbreaktion, die allerdings selber nicht auf Steroidhormone anwendbar ist. WEISE und TROPP (1928) ⁴² haben dann gezeigt, daß alle Körper mit aktiven Methylen- und Methingruppen, speziell CO-CH_2 -Gruppierungen diese Reaktion geben. Einige Jahre später fand ZIMMERMANN (1935) ⁴⁶, (1936) ⁴⁷, daß bei hoher Verdünnung der Komponente mit aktiver Methylengruppe von allen Polynitrokörpern nur m-Dinitrobenzol die Reaktion ergibt. Die 17-KS ergeben mit m-Dinitrobenzol und Kalilauge eine stabile violettrote Farbe, die mit Äther oder Chloroform ausschüttelbar ist (ZIMMERMANN 1943 ⁴⁹, 1944 ⁵⁰ und 1944 ⁵¹). Das Maximum der Extinktion liegt in wäßrig-alkoholischer Lösung bei $530\text{m}\mu$, bei Ausschüttelung mit Äther oder Chloroform bei $500\text{m}\mu$. Δ^4 -ungesättigte 3-Ketosteroide und andere Verbindungen mit Methyleneckogruppen geben nur eine labile Farbreaktion, die bald ins Gelbbraune übergeht (Absorptionsmaximum etwa $380\text{m}\mu$). Für die Trennung der aus 17-KS entstehenden alkalistabilen Farbstoffe von Farbkomplexen, die aus anderen Verbindungen mit aktiven Methyleneckogruppen entstehen und die alkalilabil sind, ist eine hohe mindestens 2-normale Alkalikonzentration Voraussetzung, da bei niedriger Alkalikonzentration aus beiden Gruppen der gleiche Farbkomplex entsteht (ZIMMERMANN 1936 ⁴⁷, 1944 ⁵¹). Die Intensität des Farbstoffes ist jeweils der Konzentration der reagierenden Ketone dieses Strukturprinzips proportional.

Als Reaktionsmechanismus wird von ZIMMERMANN (1936 ⁴⁸, 1944 ⁵⁰) zuerst eine Anlagerung der Lauge an den Polynitrokörper zu einer Chinolnitrosäure (MEISENHEIMER) angenommen, danach eine Kondensation dieser Chinolnitrosäure mit dem Methyleneckosteroid unter Wasseraustritt; o-Dinitrobenzol, p-Dinitrobenzol und Pikrinsäure geben diese Reaktion nicht (siehe hierzu die Abbildung 2). Bei den Ketosteroiden scheint das Vorhandensein von funktionellen Gruppen in polarer Stellung an C-3 bzw. C-17 die Vorbedingung

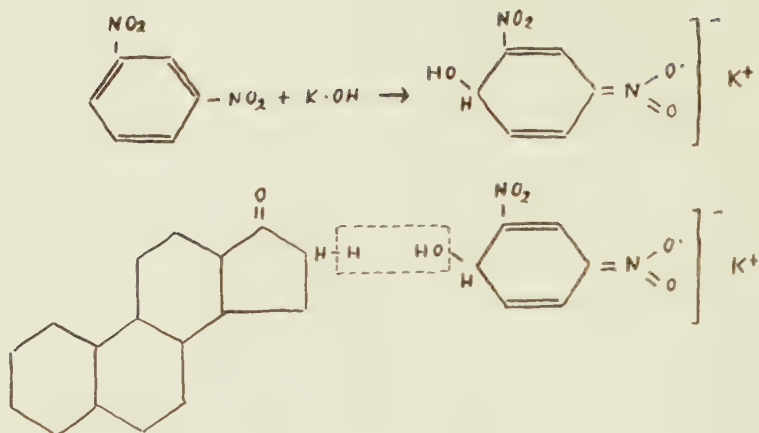


Abbildung 2. Wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus zwischen Keto-steroiden und m-Dinitrobenzol

Für den Eintritt der Reaktion zu sein; denn wenn die Ketogruppe an C-6, C-7 oder C-12 steht, reagieren diese Steroide trotz des Vorhandenseins von Methylenketogruppen negativ. Auch die α - β -Lagerung hat offenbar Einfluss auf die Färbereaktion, wie die in wässrig-alkoholischer Lösung verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit von Androsteron (Androsten-3(α)-ol,17-on) und Dehydroandrosteron (Δ^5 -Androsten-3(β)-ol,17-on) zeigt (ZIMMERMANN 1944⁵⁰).

Da nur ein kleinerer Teil der C-21-Steroiden im Urin als 17-KB nachweisbar ist, gibt die 17-KS-Bestimmung keine hinreichende Auskunft über die tatsächlich jeweils vorhandene Cortinaktivität. Die C-21-Steroide sind ausschließlich Produkte der

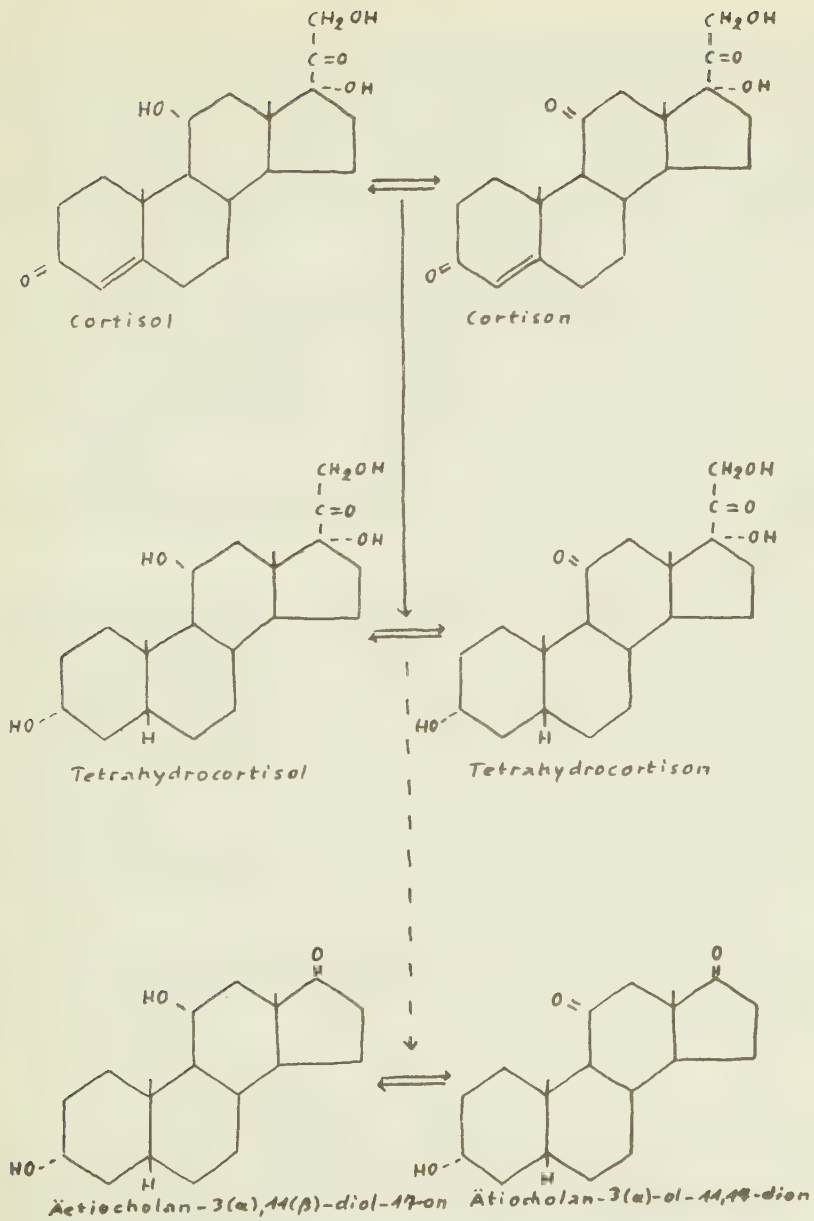


Abbildung 3) Abbau von Cortisol und Cortison im Stoffwechsel

Nebennierenrinde. Die wichtigsten Harnmetaboliten, die im wesentlichen durch Reduktion der Keto- und Doppelbindungen entstehen, sind vielmehr Tetrahydroverbindungen. Siehe hierzu Abbildung 3. BROOKS und NORBYERSKI (1953) ⁴, NORBYERSKI (1952) ²⁸, NORBYERSKI, STUBBS und WEST (1953) ²⁹, DICZFALUSY, PLANTIN, BIRKE und WESTMANN (1955) ¹⁰ zeigten, daß Corticoide mit der Seitenkette

$\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COH} <$ oder $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CO} - \text{COH} <$
mittels Natriumwismutat (NaBiO_3) gut oxydiert und als 17-KS durch die Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol im alkalischen Milieu bestimmt werden können (ZIMMERMANN 1935 ⁴⁶, 1936 ⁴⁷). Diese Umwandlung der sogenannten 17-ketogenen-Steroide durch Oxydation mit Natriumwismutat ist eine spezifische Reaktion, wie BROOKS und NORBYERSKI (1953) ⁴ durch verschiedene Modellversuche zeigen konnten. Es werden nur die Steroide mit den obengenannten Seitenketten umgewandelt.

Die 17-KS, die durch Wismutat-Oxydation aus den 17-KGS entstehen, sind mit den im Urin ursprünglich vorhandenen 17-KS größtenteils nicht identisch, und die kolorimetrischen Äquivalente der verschiedenen 17-KS unterscheiden sich voneinander wesentlich (CALLOW, CALLOW und ELMENS 1938 ⁶, NORBYERSKI, STUBBS und WEST 1953 ²⁹, WILSON 1954 ⁴³). Es sind daher zwei Arbeitsgänge zur Bestimmung dieser Corticosteroide nötig:

- 1) die Bestimmung der im Urin ursprünglich enthaltenen 17-KS,
- 2) die Bestimmung der nach Wismutat-Oxydation im Urin enthaltenen „Total-17-KS“.

Die Differenz von Total-17-KS und ursprünglich vorhandenen 17-KS ergibt die durch Oxydation zu 17-KS umgewandelten 17-KGS (NORBYERSKI, STUBBS und WEST 1953 ²⁹).

Methodik

Die drei benutzten Kolorimetriemodifikationen sind:

- I Die Methode nach CALLOW (1938 ⁷, 1950 ⁸) wurde nach den

Originalangaben durchgeführt. Bei Anwendung der Zimmermann'schen Reaktion auf Harnextrakte entstehen meist Farbgemische von violettbraunen bis gelbbraunen Tönen. Dies beruht auf einer Mitreaktion von anderen farbgebenden Substanzen, da die Farbreaktion nicht spezifisch ist. CALLOW arbeitet im Gegensatz zu ZIMMERMANN mit alkoholischer Kalilauge. Er erreicht damit eine Verminderung der störenden Chromogene (CALLOW, CALLOW und EMMENS 1938 ⁶). Es ist jedoch noch eine rechnerische Korrektur mit Ablesung in 2 Spektralbereichen (530 und 420m μ) notwendig. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$E_{530} \text{ korr.} = \frac{E_{530} \cdot B - E_{420}}{B - A} \quad \begin{array}{l} A = 0,4 \\ B = 1,5 \end{array}$$

II Die Methode nach ZIMMERMANN (1936 ⁴⁷, 1955 ⁵⁴) macht gleichfalls eine Messung der Extinktion im Absorptionsmaximum der gesuchten Verbindung (530m μ) und zur Korrektur im Absorptionsmaximum der störenden Farbe (430m μ) nötig. Die rechnerische Korrektur erfolgt mit Hilfe der von ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS (1952) ⁵² angegebenen Formel:

$$\text{KS-Konzentration} = E_{530} \cdot A - E_{420} \cdot B \quad \begin{array}{l} A = 52,0 \\ B = 28,0 \end{array}$$

III Die Methode nach ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS (1952) ⁵² vermeidet die rechnerische Korrektur durch Chloroformextraktion des spezifischen Farbstoffes. Dabei bleiben die störenden Farbstoffe in der wässrigen Phase zurück. Man erhält eine klare violettrote Farbe, die ihr Extinktionsmaximum bei 500m μ besitzt.

Die Werte werden als mg Dehydroisoandrosteron (DHA) - Äquivalente auf einer Eichkurve für DHA abgelesen. Pro Ansatz wurden jeweils für Methode I und II eine 20 mg prozentige, für Methode III eine 5 mg prozentige DHA-Lösung mitgeführt. Die Umrechnung wurde jeweils mit dem Mittelwert aus dem spezifischen Extinktionskoeffizienten des jeweiligen Ansatzes und dem ursprünglich mit Hilfe einer Eichkurve aufgestellten spezifischen Extinktionskoeffizienten durchgeführt. Einzelheiten der Bestimmungs- methode (Oxydation, Hydrolyse, Extraktion und Kolorimetrie) siehe bei BUTENANDT (1959) ⁵.

4) Methodische Untersuchungen

Da einige der Antikonvulsiva zum Teil unverändert im Urin ausgeschieden werden, von anderen krampfbremenden Mitteln das ausgeschiedene Abbauprodukt nicht bekannt ist, war zunächst zu untersuchen, ob diese Medikamente die Zimmermann'sche Farbreaktion als solche evtl. stören. Bei der Auswertung der Untersuchungsreihen würde dann eine solche Störung fälschlich als Ergebnis gewertet. Wie von ZIMMERMANN (1936⁴⁾, 1944⁵ angegeben, ist die Reaktion nicht ganz spezifisch, da auch andere Verbindungen mit aktiven Methylengruppen diese Reaktion geben. So reagiert z. B. Aceton deutlich mit m-Dinitrobenzol; nach Pyramidingabe ist der Urin meist hellpurpurrot gefärbt (BAMANN und WILMANN 1960¹), wodurch eine kolorimetrische Bestimmung der 17-KS mit der Zimmermann'schen Methode illusorisch wird.

A priori war also nicht sicher, daß das eine oder andere antikonvulsive Medikament nicht doch in ähnlicher Weise mit m-Dinitrobenzol reagieren würde. Deshalb wurde eine einfache und eine doppelte Dosis eines krampfbremenden Mittels in der ersten Versuchsreihe 50 bzw. 20 ml Aqua dest., in der zweiten Versuchsreihe 50 bzw. 20 ml Nativurin zugesetzt und jeweils anschließend die 17-KS- und die 17-KGS-Bestimmung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 6 a bis f festgehalten. Vorausgeschickt wurde die 0-fache Bestimmung eines Reagentien-Leerwertes (Tab. 5 a) und jeweils im gleichen Arbeitsgang die 2-fache Bestimmung des entsprechenden Nativurin-Leerwertes (Tab. 5 b) durchgeführt.

Die statistische Auswertung (Tab. 7 a und b) zeigt, daß die statistische Wahrscheinlichkeit P den Wert $0,01 < P < 0,02$ für die Zufälligkeit der Differenz zwischen den Mittelwerten aus den beiden entsprechenden Stichproben in keinem einzigen Meßversuch unterschreitet, vielmehr konnte in den meisten Versuchsreihen eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit für die Zufälligkeit der Differenz errechnet werden. Damit zeigt also das Ergebnis für alle 6 untersuchten Antikonvulsiva keine signifikante Beeinflussung der Zimmermann'schen Farbreaktion.

Die jeweils gefundene geringe Differenz zwischen den beiden Mittelwerten ist demnach als methodischer Fehler anzusehen.

Zur Bestimmung der methodischen Fehlerbreite der Bestimmungsmethode sowohl für die 17-KS als auch für die 17-KGS wurde die 8-fache Bestimmung eines Urinwertes vorgenommen und der Variabilitätskoeffizient dafür berechnet (Tab. 8)*. Außerdem wurde das arithmetische Mittel der Variabilitätskoeffizienten für die 12 2-fachen Bestimmungen der Tabelle 5 b und für die 12 6-fachen Bestimmungen der Tabelle 6 a bis f [Bestimmung eines Nativurins nach Zusetzen eines antikonvulsiven Mittels] festgelegt. Ein Vergleich aller Variabilitätskoeffizienten zeigt, daß sie voneinander nur geringe Abweichungen aufweisen (Tab. 3)

* KNORR (1965)²² erhielt in unserer Klinik bei der Bestimmung der Fehlerbreite für die 17-KS ähnlich wie bei der hier vorliegenden Arbeit einen Variationskoeffizienten (bei einer 9-fachen Bestimmung eines Urins) von 3,5 %.

		17-KS	17-KGS		
		II	I	II	III
8-fache Bestimmung	1	2,2	8,8	16,7	11,8
	2	2,4	8,7	16,4	11,4
	3	2,3	8,3	15,6	11,3
	4	2,5	9,2	15,4	11,5
	5	2,5	9,1	15,1	12,3
	6	2,2	8,9	16,5	11,9
	7	2,6	8,1	15,9	12,2
	8	2,4	8,4	15,6	12,3
	$\bar{x}$	2,45	8,69	15,90	11,84
	s	$\pm 0,16$	$\pm 0,39$	$\pm 0,59$	$\pm 0,41$
	v	$\pm 3,9\%$	$\pm 4,5\%$	$\pm 3,8\%$	$\pm 3,4$

Tab. 3) 8-fache Bestimmung eines Urinwertes

		17-KS	17-KGS		
		III	I	II	III
v der 8-fachen Bestimmung	v_8	$\pm 3,92\%$	$\pm 4,46\%$	$\pm 3,26\%$	$\pm 3,43\%$
arithmetisches Mittel für v von 12 2-fachen Bestimmungen	v_2	$\pm 5,52\%$	$\pm 3,52\%$	$\pm 3,11\%$	$\pm 4,19\%$
für v von 12 6-fachen Bestimmungen	v_6	$\pm 4,56\%$	$\pm 5,25\%$	$\pm 3,28\%$	$\pm 4,45\%$

Tab. 4) Variabilitätskoeffizienten aller Mehrfachbestimmungen

		17-KS	17-KGS		
		III	I	II	III
Reagentien-Leerwert	1	0,01	0,04	0,23	0,42
	2	0,06	0,12	- 0,04	0,28
	3	- 0,04	0,16	0,19	0,28
	4	- 0,03	- 0,04	0,68	0,56
	5	0,01	0,24	0	0,42
	6	0,04	0,40	0,68	- 0,14
	$\bar{x}$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	s	$\pm 0,04$	$\pm 0,15$	$\pm 0,32$	$\pm 0,16$

Tab. 5a) Reagentien-Leerwerte für die einzelnen Bestimmungsmethoden

		17-KS	I	17-KGS	III
		III		II	
Nativurin I	1	3,2	7,8	14,7	6,8
	2	3,4	7,4	13,8	7,3
	$\bar{x}'$	3,30	7,60	14,25	7,05
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$	$\pm 0,64$	$\pm 0,39$
	v	$\pm 4,6\%$	$\pm 3,7\%$	$\pm 4,5\%$	$\pm 5,6\%$
Nativurin II	1	1,2	7,9	16,6	9,7
	2	1,3	7,5	15,5	9,0
	$\bar{x}'$	1,25	7,70	16,05	9,35
	s	$\pm 0,07$	$\pm 0,28$	$\pm 0,78$	$\pm 0,49$
	v	$\pm 5,6\%$	$\pm 3,7\%$	$\pm 4,7\%$	$\pm 5,3\%$
Nativurin III	1	3,4	7,9	17,8	10,4
	2	3,2	8,2	19,0	9,7
	$\bar{x}'$	3,30	8,05	19,40	10,05
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,21$	$\pm 0,56$	$\pm 0,49$
	v	$\pm 4,3\%$	$\pm 2,1\%$	$\pm 3,3\%$	$\pm 4,9\%$
Nativurin IV	1	1,7	6,3	14,1	7,7
	2	1,5	6,7	14,4	7,1
	$\bar{x}'$	1,60	6,50	14,25	7,40
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$	$\pm 0,21$	$\pm 0,42$
	v	$\pm 8,8\%$	$\pm 4,4\%$	$\pm 1,5\%$	$\pm 5,7\%$
Nativurin V	1	3,0	7,0	14,7	7,9
	2	2,8	6,6	14,5	8,3
	$\bar{x}'$	2,90	6,80	14,60	8,10
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$
	v	$\pm 4,9\%$	$\pm 4,2\%$	$\pm 0,9\%$	$\pm 3,5\%$
Nativurin VI	1	2,1	6,8	13,3	7,1
	2	2,4	6,4	13,8	6,7
	$\bar{x}'$	2,25	6,60	13,55	6,90
	s	$\pm 0,21$	$\pm 0,28$	$\pm 0,35$	$\pm 0,28$
	v	$\pm 9,4\%$	$\pm 4,3\%$	$\pm 2,6\%$	$\pm 4,1$

		17-KS III	I	17-KGS II	III
Nativurin <u>VII</u>	1	2,1	2,2	15,7	8,8
	2	2,2	2,0	16,5	9,0
	$\bar{x}'$	2,15	2,10	16,10	8,90
	s	$\pm 0,07$	$\pm 0,14$	$\pm 0,57$	$\pm 0,14$
	v	$\pm 3,3\%$	$\pm 2,0\%$	$\pm 3,5\%$	$\pm 1,6\%$
Nativurin <u>VIII</u>	1	2,6	6,7	15,7	8,5
	2	2,8	6,2	15,0	9,1
	$\bar{x}'$	2,70	6,45	15,35	8,80
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,35$	$\pm 0,49$	$\pm 0,42$
	v	$\pm 5,2\%$	$\pm 5,5\%$	$\pm 3,2\%$	$\pm 4,8\%$
Nativurin <u>IX</u>	1	3,2	7,8	19,1	10,9
	2	3,3	7,4	19,8	10,7
	$\bar{x}'$	3,25	7,60	19,45	10,80
	s	$\pm 0,07$	$\pm 0,28$	$\pm 0,49$	$\pm 0,14$
	v	$\pm 2,2\%$	$\pm 3,7\%$	$\pm 2,5\%$	$\pm 1,3\%$
Nativurin <u>X</u>	1	2,5	7,0	16,8	8,1
	2	2,3	6,8	15,9	8,3
	$\bar{x}'$	2,40	6,90	16,35	8,20
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,14$	$\pm 0,64$	$\pm 0,14$
	v	$\pm 5,9\%$	$\pm 2,0\%$	$\pm 3,9\%$	$\pm 1,7\%$
Nativurin <u>XI</u>	1	1,9	7,2	15,4	8,0
	2	1,7	7,7	14,9	8,8
	$\bar{x}'$	1,80	7,45	15,15	8,40
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,35$	$\pm 0,35$	$\pm 0,57$
	v	$\pm 7,9\%$	$\pm 4,7\%$	$\pm 2,3\%$	$\pm 6,7\%$
Nativurin <u>XII</u>	1	3,7	7,0	16,4	8,2
	2	3,9	7,1	15,4	8,8
	$\bar{x}'$	3,80	7,05	15,90	8,50
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,07$	$\pm 0,71$	$\pm 0,42$
	v	$\pm 4,1\%$	$\pm 1,0\%$	$\pm 4,4\%$	$\pm 5,0\%$

Tab. 56) 2-fache Bestimmung von Nativurin - Leerwerten

		17-KS	17-KGS			
		III	I	II	III	
Luminal 0,1g in Aqua dest.	1	0,04	0,17	0,32	0,63	
	2	- 0,01	0,22	0	0,31	
	3	0,04	0,17	0,26	0,31	
	4	0	0	0,60	- 0,15	
	5	- 0,06	0	0,82	0	
	6	0,10	0,09	0,54	0,46	
Leerwert	$\bar{x}''$	+ 0,02	+ 0,11	+ 0,42	+ 0,24	
	s	$\pm 0,05$	$\pm 0,09$	$\pm 0,29$	$\pm 0,29$	
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30	
	t	0,37	0,56	0,70	0,44	
Luminal 0,2g in Aqua dest.	1	0,06	- 0,08	0,08	0,14	
	2	0,04	0	0,35	- 0,58	
	3	- 0,03	- 0,04	0,11	- 0,44	
	4	- 0,03	- 0,23	0,89	0,14	
	5	0,01	0,39	0,08	0	
	6	0,02	0,39	0	0,14	
Leerwert	$\bar{x}''$	+ 0,02	+ 0,07	+ 0,23	- 0,10	
	s	$\pm 0,04$	$\pm 0,22$	$\pm 0,39$	$\pm 0,35$	
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30	
	t	0,42	0,73	0,33	2,56	
Luminal 0,1g in Nativurin	1	3,4	7,7	14,0	6,4	
	2	3,5	7,2	14,9	7,0	
	3	3,3	7,4	14,9	6,6	
	4	3,3	7,7	15,6	6,6	
	5	3,2	7,9	15,3	7,1	
	6	3,5	8,2	15,1	7,3	
Nativurin I	$\bar{x}''$	3,37	7,68	14,97	6,83	
	s	$\pm 0,11$	$\pm 0,35$	$\pm 0,54$	$\pm 0,35$	
	v	$\pm 3,3\%$	$\pm 4,6\%$	$\pm 3,6\%$	$\pm 5,1\%$	
	$\bar{x}'$	3,30	7,60	14,25	7,05	
	t	0,68	0,28	1,60	0,77	
Luminal 0,2g in Nativurin	1	1,2	7,3	16,2	9,1	
	2	1,3	7,0	16,6	9,6	
	3	1,2	7,4	16,1	9,4	
	4	1,3	7,9	15,2	10,2	
	5	1,4	7,9	16,9	10,1	
	6	1,4	7,0	16,9	9,7	
Nativurin II	$\bar{x}''$	1,30	7,42	16,32	9,68	
	s	$\pm 0,03$	$\pm 0,38$	$\pm 0,64$	$\pm 0,42$	
	v	$\pm 2,3\%$	$\pm 5,1\%$	$\pm 3,9\%$	$\pm 4,3\%$	
	$\bar{x}'$	1,25	7,40	16,05	9,35	
	t	0,71	0,88	0,49	0,94	

Tab. 6a) 6-fache Bestimmungen der Kolorimetriewerte für Luminal

		19-K5	17-K63		
		III	I	II	III
Prominal 0,2g in Aqua dest.	1	0,04	0	- 0,16	0,59
	2	0	0	0,12	- 0,29
	3	0,03	0,13	- 0,20	0
	4	- 0,03	0,25	0,08	- 0,29
	5	0,07	0,42	0,36	0
	6	0,07	0,19	- 0,04	0,41
Leerwert	$\bar{x}''$	+ 0,02	+ 0,13	+ 0,03	+ 0,02
	s	± 0,04	± 0,16	± 0,26	± 0,36
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,45	0,22	1,65	1,43
Prominal 0,4g in Aqua dest.	1	- 0,09	0,04	0,24	- 0,14
	2	- 0,03	- 0,16	- 0,12	0
	3	0,04	- 0,19	0,08	0,42
	4	0,04	0	- 0,02	0,56
	5	0,01	- 0,04	- 0,06	0,14
	6	0,03	- 0,24	0	0
Leerwert	$\bar{x}''$	0	- 0,09	+ 0,02	+ 0,16
	s	± 0,05	± 0,11	± 0,13	± 0,27
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,38	3,05	1,92	1,11
Prominal 0,2g in Nativurin	1	3,0	8,1	16,2	10,4
	2	3,1	7,6	16,0	9,5
	3	3,0	8,2	17,8	10,6
	4	3,3	8,7	17,9	10,2
	5	3,3	8,8	16,6	10,1
	6	3,1	7,8	16,4	10,1
Nativurin III	$\bar{x}''$	3,13	8,20	16,81	10,15
	s	± 0,14	± 0,48	± 0,83	± 0,37
	v	± 4,4%	± 5,8%	± 4,9%	± 3,7%
	$\bar{x}'$	3,30	8,05	17,40	10,05
	t	1,52	0,41	0,95	0,31
Prominal 0,4g in Nativurin	1	1,4	6,4	14,9	7,1
	2	1,4	6,8	14,9	7,2
	3	1,5	6,4	14,1	7,1
	4	1,5	6,9	15,6	7,9
	5	1,6	6,0	15,4	7,8
	6	1,5	6,0	15,5	7,6
Nativurin IV	$\bar{x}''$	1,48	6,42	15,02	7,45
	s	± 0,07	± 0,38	± 0,56	± 0,36
	v	± 4,7%	± 5,9%	± 3,7%	± 4,9%
	$\bar{x}'$	1,60	6,50	14,25	7,40
	t	1,64	0,27	1,94	0,13

Tab. 6b) 6-fache Bestimmungen der Kolorimetriewerte für Prominal

		17-KS	I	17-KGS	
		III		II	III
Zentropil 0,1g in Aqua dest.	1	0,06	0,04	0,11	- 0,29
	2	- 0,03	0,47	0,38	0
	3	0	0,16	- 0,15	- 0,14
	4	0	0,19	0,11	0,43
	5	0,09	0,27	0	0,29
	6	- 0,01	0,35	0,08	0,43
Leerwert	$\bar{x}''$	+ 0,02	+ 0,25	+ 0,09	+ 0,12
	s	$\pm 0,05$	$\pm 0,15$	$\pm 0,18$	$\pm 0,31$
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,41	1,14	1,35	1,29
Zentropil 0,2g in Aqua dest.	1	0,07	0	0,32	0
	2	0,09	- 0,08	0,16	0,15
	3	0,03	0,29	- 0,12	0
	4	0,01	0,21	- 0,40	0,46
	5	0,01	0,33	- 0,06	0,61
	6	0,04	0,29	0,04	0,45
Leerwert	$\bar{x}''$	+ 0,04	+ 0,17	- 0,01	+ 0,28
	s	$\pm 0,03$	$\pm 0,17$	$\pm 0,25$	$\pm 0,26$
	$\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,15	0,21	1,82	1,60
Zentropil 0,1g in Nativurin	1	2,7	6,7	13,0	8,3
	2	2,6	6,1	13,7	8,1
	3	2,9	6,9	14,0	8,4
	4	3,0	6,7	14,5	7,6
	5	2,9	7,0	14,6	7,9
	6	3,0	6,8	14,5	7,6
Nativurin V	$\bar{x}''$	2,85	6,70	14,05	7,98
	s	$\pm 0,16$	$\pm 0,32$	$\pm 0,62$	$\pm 0,34$
	v	$\pm 5,7\%$	$\pm 4,7\%$	$\pm 4,4\%$	$\pm 4,3\%$
	$\bar{x}'$	2,90	6,80	14,60	8,10
Nativurin VI	t	0,38	0,39	1,18	0,44
Zentropil 0,2g in Nativurin	1	2,1	5,9	13,5	6,1
	2	2,3	6,0	13,8	6,7
	3	2,1	6,1	13,3	6,4
	4	2,1	6,4	14,6	7,1
	5	2,4	6,8	14,1	6,7
	6	2,2	6,4	13,9	6,6
Nativurin VII	$\bar{x}''$	2,20	6,27	13,87	6,60
	s	$\pm 0,13$	$\pm 0,33$	$\pm 0,46$	$\pm 0,33$
	v	$\pm 5,7\%$	$\pm 5,3\%$	$\pm 3,3\%$	$\pm 5,1\%$
	$\bar{x}'$	2,25	6,60	13,55	6,90
Nativurin VIII	t	0,42	1,25	0,88	1,12

Tab. 6c) 6-fache Bestimmungen der Kolorimetriewerte für Zentropil

		17-KS	12-KGS		
		III	I	II	III
Mesantoin 0,1g in Aqua dest.	1	- 0,04	0,28	0,11	- 0,29
	2	- 0,03	0,21	0,08	- 0,14
	3	0,06	0	0,11	- 0,14
	4	0,01	0,52	0	0
	5	0,01	0	0,04	0,44
	6	0,03	0,44	0,04	0,58
	$\bar{x}''$	+ 0,01	+ 0,22	+ 0,06	+ 0,07
	s	$\pm 0,04$	$\pm 0,24$	$\pm 0,04$	$\pm 0,35$
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0	0,61	1,74	1,46
Mesantoin 0,2g in Aqua dest.	1	0,01	0,04	- 0,04	0
	2	0	0,09	0	0
	3	0,01	0,22	0	- 0,33
	4	0,01	- 0,09	- 0,14	0,15
	5	0,04	- 0,39	- 0,03	0,45
	6	0,03	0	0,17	0,59
	$\bar{x}''$	+ 0,02	- 0,02	- 0,01	+ 0,14
	s	$\pm 0,01$	$\pm 0,21$	$\pm 0,11$	$\pm 0,38$
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,59	1,60	2,19	1,06
Mesantoin 0,1g in Nativurin	1	2,0	7,0	15,5	8,0
	2	2,0	7,1	16,0	8,4
	3	2,3	6,2	15,6	8,4
	4	2,2	6,3	16,9	9,0
	5	2,1	7,0	16,6	8,8
	6	2,1	7,1	16,2	8,8
	$\bar{x}''$	2,12	6,78	16,13	8,59
	s	$\pm 0,12$	$\pm 0,42$	$\pm 0,55$	$\pm 0,39$
	v	$\pm 5,6\%$	$\pm 6,1\%$	$\pm 3,4\%$	$\pm 4,2\%$
	Nativurin VII $\bar{x}'$	2,15	7,10	16,10	8,90
t	0,33	1,02	0,16	1,19	
Mesantoin 0,2g in Nativurin	1	2,7	6,1	15,1	8,8
	2	2,7	6,0	16,3	9,6
	3	3,0	6,0	16,1	9,7
	4	2,9	6,8	15,8	9,8
	5	3,0	6,9	15,8	9,7
	6	2,8	6,4	15,2	9,9
	$\bar{x}''$	2,85	6,32	15,72	9,58
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,40$	$\pm 0,48$	$\pm 0,39$
	v	$\pm 4,8\%$	$\pm 6,3\%$	$\pm 3,0\%$	$\pm 4,1\%$
	Nativurin VIII $\bar{x}'$	2,70	6,45	15,35	8,80
t	0,44	0,25	0,94	2,39	

Tab. 6 d) 6-fache Bestimmungen der Kolorimetriewerte für Mesantoin

		12-K5	12-K65		
		III	I	II	III
Mylepsin 0,25g in Aqua dest.	1	0,04	0,29	0,12	0
	2	- 0,06	0,71	- 0,16	0,29
	3	- 0,01	0,41	0,08	0
	4	0,03	0,33	0,19	0
	5	- 0,06	0,29	0	0,55
	6	0,01	0,39	0,04	0,29
	$\bar{x}''$	- 0,01	+ 0,40	+ 0,04	+ 0,18
	s	$\pm$ 0,04	$\pm$ 0,16	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,22
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,86	2,76	1,99	1,09
Mylepsin 0,5g in Aqua dest.	1	- 0,01	0	0,12	- 0,30
	2	0,01	0,18	0,20	- 0,15
	3	0	0,22	0,16	- 0,30
	4	0,03	0,18	0,49	0,30
	5	0,06	0,29	0,06	0,45
	6	0,09	0,49	0,06	0
	$\bar{x}''$	+ 0,03	+ 0,22	+ 0,18	0
	s	$\pm$ 0,03	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,15	$\pm$ 0,31
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,93	0,79	0,76	2,09
Mylepsin 0,25g in Nativurin	1	3,1	7,0	19,0	10,8
	2	3,2	7,4	18,2	10,7
	3	3,4	7,0	19,4	9,7
	4	3,2	7,9	19,9	9,9
	5	3,4	7,5	19,9	10,6
	6	3,1	7,6	19,0	10,6
	$\bar{x}''$	3,23	7,40	19,23	10,38
	s	$\pm$ 0,14	$\pm$ 0,35	$\pm$ 0,64	$\pm$ 0,46
	v	$\pm$ 4,2%	$\pm$ 4,7%	$\pm$ 3,3%	$\pm$ 4,5%
	Nativurin $\bar{x}'$	3,25	7,60	19,45	10,80
Mylepsin 0,5g in Nativurin	1	2,0	6,4	15,5	8,2
	2	2,3	6,1	16,0	8,2
	3	2,3	6,8	15,6	8,9
	4	2,1	7,0	16,8	8,6
	5	2,2	6,6	16,9	9,0
	6	2,1	6,7	16,6	8,7
	$\bar{x}''$	2,17	6,60	16,23	8,60
	s	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,61	$\pm$ 0,34
	v	$\pm$ 5,6%	$\pm$ 4,8%	$\pm$ 3,8%	$\pm$ 4,0%
	Nativurin $\bar{x}'$	2,40	6,90	16,35	8,20
Mylepsin 0,25g in Nativurin	1	2,0	6,4	15,5	8,2
	2	2,3	6,1	16,0	8,2
	3	2,3	6,8	15,6	8,9
	4	2,1	7,0	16,8	8,6
	5	2,2	6,6	16,9	9,0
	6	2,1	6,7	16,6	8,7
	$\bar{x}''$	2,17	6,60	16,23	8,60
	s	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,61	$\pm$ 0,34
	v	$\pm$ 5,6%	$\pm$ 4,8%	$\pm$ 3,8%	$\pm$ 4,0%
	Nativurin $\bar{x}'$	2,40	6,90	16,35	8,20
Mylepsin 0,5g in Nativurin	1	2,0	6,4	15,5	8,2
	2	2,3	6,1	16,0	8,2
	3	2,3	6,8	15,6	8,9
	4	2,1	7,0	16,8	8,6
	5	2,2	6,6	16,9	9,0
	6	2,1	6,7	16,6	8,7
	$\bar{x}''$	2,17	6,60	16,23	8,60
	s	$\pm$ 0,12	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,61	$\pm$ 0,34
	v	$\pm$ 5,6%	$\pm$ 4,8%	$\pm$ 3,8%	$\pm$ 4,0%
	Nativurin $\bar{x}'$	2,40	6,90	16,35	8,20

Tab. 6e) 6-fache Bestimmungen der Kalorimetrie-werte für Mylepsin

		17-KS	14-KGS		
		III	I	II	III
Suxinutin 0,25g in Aqua dest.	1	- 0,03	0	0,23	0
	2	- 0,01	0,29	0,19	- 0,29
	3	- 0,04	0,32	0,41	0
	4	0	- 0,04	0,15	0
	5	- 0,03	0	- 0,04	0,43
	6	0	- 0,09	0,15	0,29
	$\bar{x}''$	- 0,02	+ 0,08	+ 0,18	+ 0,07
	s	$\pm 0,01$	$\pm 0,18$	$\pm 0,14$	$\pm 0,24$
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	1,76	0,73	0,72	1,98
Suxinutin 0,5g in Aqua dest.	1	0,04	0,12	0,32	0,14
	2	0,06	0	0,41	0,28
	3	0,03	0	0,22	0
	4	0,04	0,21	0,04	0,42
	5	0	0	0,33	0
	6	- 0,02	0,12	0,12	0
	$\bar{x}''$	+ 0,02	+ 0,09	+ 0,26	+ 0,14
	s	$\pm 0,03$	$\pm 0,10$	$\pm 0,15$	$\pm 0,18$
	Leerwert $\bar{x}'$	+ 0,01	+ 0,15	+ 0,29	+ 0,30
	t	0,50	0,79	0,21	1,66
Suxinutin 0,25g in Nativurin	1	1,7	7,3	15,9	8,0
	2	1,7	7,1	14,5	8,0
	3	1,8	7,9	14,8	8,2
	4	1,7	8,0	14,9	8,4
	5	1,8	7,6	15,8	8,9
	6	1,9	7,8	14,8	8,8
	$\bar{x}''$	1,77	7,62	15,12	8,47
	s	$\pm 0,08$	$\pm 0,35$	$\pm 0,58$	$\pm 0,39$
	v	$\pm 4,6\%$	$\pm 4,6\%$	$\pm 3,8\%$	$\pm 4,7\%$
	Nativurin $\bar{x}'$	1,80	7,45	15,15	8,40
Suxinutin 0,5g in Nativurin	t	0,39	0,59	0,07	0,19
	1	3,8	7,8	16,4	8,0
	2	3,8	7,7	16,5	7,9
	3	3,7	7,0	15,8	8,7
	4	3,5	7,9	15,1	8,6
	5	3,6	8,0	15,2	8,8
	6	3,5	8,1	15,0	8,5
	$\bar{x}''$	3,65	7,75	15,67	8,42
	s	$\pm 0,14$	$\pm 0,39$	$\pm 0,67$	$\pm 0,38$
	v	$\pm 3,8\%$	$\pm 5,1\%$	$\pm 4,3\%$	$\pm 4,5\%$
Nativurin $\bar{x}'$	$\bar{x}'$	3,80	7,05	15,90	8,50
	t	1,33	2,38	0,42	0,25

Tab. 6f) 6-fache Bestimmungen der kolorimetrischen Werte für Suxinutin

		12-KS	12-K6S		
		III	I	II	III
Luminal 0,1g in Aqua dest.	t	0,37	0,56	0,70	0,44
	P	0,70 < P < 0,80	0,50 < P < 0,60	0,40 < P < 0,50	0,60 < P < 0,70
Luminal 0,2g in Aqua dest.	t	0,42	0,73	0,33	2,56
	P	0,60 < P < 0,70	0,40 < P < 0,50	0,70 < P < 0,80	0,025 < P < 0,05
Prominal 0,2g in Aqua dest.	t	0,45	0,22	1,65	1,43
	P	0,60 < P < 0,70	0,80 < P < 0,90	0,10 < P < 0,20	0,10 < P < 0,20
Prominal 0,4g in Aqua dest.	t	0,38	3,05	1,92	1,11
	P	0,70 < P < 0,80	0,01 < P < 0,02	0,05 < P < 0,10	0,10 < P < 0,30
Zentropil 0,1g in Aqua dest.	t	0,41	1,14	1,35	1,29
	P	0,60 < P < 0,80	0,20 < P < 0,30	0,20 < P < 0,30	0,20 < P < 0,30
Zentropil 0,2g in Aqua dest.	t	0,15	0,21	1,82	1,60
	P	0,80 < P < 0,90	0,80 < P < 0,90	0,05 < P < 0,10	0,10 < P < 0,20
Mesantoin 0,1g in Aqua dest.	t	0	0,61	1,74	1,46
	P	P=1	0,50 < P < 0,60	0,10 < P < 0,20	0,10 < P < 0,20
Mesantoin 0,2g in Aqua dest.	t	0,59	1,60	2,19	1,06
	P	0,50 < P < 0,60	0,10 < P < 0,20	0,05 < P < 0,10	0,30 < P < 0,40
Mylepsin 0,25g in Aqua dest.	t	0,86	2,76	1,79	1,07
	P	0,40 < P < 0,50	0,02 < P < 0,025	0,10 < P < 0,20	0,30 < P < 0,40
Mylepsin 0,5g in Aqua dest.	t	0,93	0,77	0,76	2,09
	P	0,30 < P < 0,40	0,40 < P < 0,50	0,40 < P < 0,50	0,05 < P < 0,10
Suxinutin 0,25g in Aqua dest.	t	1,76	0,73	0,72	1,98
	P	0,10 < P < 0,20	0,40 < P < 0,50	0,40 < P < 0,50	0,05 < P < 0,10
Suxinutin 0,5g in Aqua dest.	t	0,50	0,79	0,21	1,66
	P	0,60 < P < 0,70	0,40 < P < 0,50	0,80 < P < 0,90	0,10 < P < 0,20

Tab. 2a) Signifikanzprüfung der kolorimetrischen Werte für die sechs Antikonvulsiva gegenüber dem Reagentien-Leerwert

		12-K5 III	I	12-K65 II	III
Luminal 0,1g in Nativurin	t	0,68	0,28	1,60	0,72
	P	0,50 < P < 0,60	0,70 < P < 0,80	0,10 < P < 0,20	0,40 < P < 0,50
Luminal 0,2g in Nativurin	t	0,71	0,88	0,49	0,94
	P	0,50 < P < 0,60	0,40 < P < 0,50	0,60 < P < 0,70	0,30 < P < 0,40
Prominal 0,2g in Nativurin	t	1,52	0,41	0,95	0,31
	P	0,10 < P < 0,20	0,60 < P < 0,70	0,30 < P < 0,40	0,70 < P < 0,80
Prominal 0,4g in Nativurin	t	1,64	0,22	1,94	0,12
	P	0,10 < P < 0,20	0,70 < P < 0,80	0,10 < P < 0,20	0,80 < P < 0,90
Zentropil 0,1g in Nativurin	t	0,38	0,39	1,18	0,44
	P	0,70 < P < 0,80	0,70 < P < 0,80	0,20 < P < 0,30	0,60 < P < 0,70
Zentropil 0,2g in Nativurin	t	0,42	1,25	0,88	1,12
	P	0,60 < P < 0,70	0,20 < P < 0,30	0,40 < P < 0,50	0,30 < P < 0,40
Mesantoin 0,1g in Nativurin	t	0,33	1,02	0,16	1,19
	P	0,70 < P < 0,80	0,30 < P < 0,40	0,80 < P < 0,90	0,20 < P < 0,30
Mesantoin 0,2g in Nativurin	t	0,44	0,25	0,94	2,39
	P	0,60 < P < 0,70	0,80 < P < 0,90	0,30 < P < 0,40	0,05 < P < 0,10
Mylepsin 0,25g in Nativurin	t	0,19	0,72	0,44	1,21
	P	0,80 < P < 0,90	0,40 < P < 0,50	0,60 < P < 0,70	0,20 < P < 0,30
Mylepsin 0,5g in Nativurin	t	2,26	1,25	0,24	1,55
	P	0,05 < P < 0,10	0,20 < P < 0,30	0,80 < P < 0,90	0,10 < P < 0,20
Suxinutin 0,25g in Nativurin	t	0,39	0,59	0,07	0,19
	P	0,70 < P < 0,80	0,50 < P < 0,60	0,90 < P < 0,95	0,80 < P < 0,90
Suxinutin 0,5g in Nativurin	t	1,33	2,38	0,42	0,25
	P	0,20 < P < 0,30	0,05 < P < 0,10	0,60 < P < 0,70	0,80 < P < 0,90

Tab 7b) Signifikanzprüfung der kolorimetrischen Werte für die sechs Antikonvulsiva gegenüber den Nativurin-Leerwerten

II Klinische Untersuchungen

1) Untersuchungsmaterial

Bei 5 Kindern mit cerebralen Anfallsleiden wurde die fortlaufende tägliche Ausscheidung der 17-KS und der 17-KGS im Urin jeweils über einen Zeitraum von 23 bis zu 49 Tagen bestimmt. Insgesamt wurde die Ausscheidung in 174 24-Stunden-Urinportionen gemessen. Das Sammeln der gesamten Tagesurinmengen wurde auf der neurologischen Station in der Klinik gewissenhaft durchgeführt. Eine geringe Fehlerquelle durch gelegentliche kleinere Verluste bleibt trotzdem gegeben.

2) Protokolle über die untersuchten Kinder

I Prot. Nr. 1916/60
E. G. männl. 10 3/12 Jahre.
In der Familie keine Anfallsleiden bekannt.
Normale Schwangerschaft, Geburt und Kleinkindentwicklung.
Vom 5. bis 8. Lebensjahr wegen Tuberkulose in Heilstättenbehandlung.
Im 2. Lebensjahr erstmals Auftreten generalisierter Anfälle mehrmals tgl., nach Tablettenbehandlung (wahrscheinlich Zentropil) ist die Anfallshäufigkeit zurückgegangen. Medikation wurde während der Heilstättenbehandlung langsam abgebaut, ohne daß nochmals Anfälle beobachtet werden konnten. Jedoch seien seither etwa einmal im Monat anfallsweise Zustände mit Benommenheit, Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen, außerdem Blässe und Lippencyanose aufgetreten. Anschließend starkes Erschöpftsein. Dauer dieser Zustände etwa 2 Minuten, bei Auftreten während des Schlafes mit Fiebrissen verbunden.
Geistig altersgemäß entwickelter Bub. Unauffälliger körperlich-neurologischer Befund bis auf leises Systolicum über allen Östien. EKG auch mit Belastung normal. Leichte orthostatische Regulationsstörung beim Schellong'schen Versuch. Blutzucker-Tagesprofil, Staub-Traugott, Adrenalin-Belastung zeigen normale Werte. Im EEG auch bei mehrmaliger Kontrolle keine krankhaften Veränderungen. Im PEG zeigte sich eine Ventrikelverweiterung links, besonders temporal. Der lumbale Liquor war o. B. Augenhintergrund unauffällig. WaR und Sabin-Feldmann negativ. Blutcalcium im Normbereich.
Während der klinischen Beobachtung trat keiner der geschilderten Zustände auf. Medikation: Mylepsin 3 x 1/2 Tabl. und Prominal 1/2, 1/4, 3/4 Tabl.
Diagnose: Epileptische Krampf-Äquivalente.

II Prot. Nr. 1972/60

H. S. weibl. 7 8/12 Jahre.

Großvater väterlicherseits litt unter Anfällen. Schwangerschaft, Geburt und Kleinkindentwicklung des Mädchens waren normal.

Bei dem Kind war erstmals 5 Wochen vor der Aufnahme aus dem Schlaf heraus ein Zustand mit Bewußtlosigkeit, Blauwerden, Verkrampfen der Arme ohne ersichtlichen Anlaß aufgetreten. Dauer ca. 5 Minuten. Anschließend Müdigkeit. Der gleiche Zustand war 10 Tage vor der Aufnahme nochmals aufgetreten. Der Kopf wurde dabei nach links gedreht, die Augen waren starr nach links gerichtet; die Zuckungen waren streng linksseitig begrenzt. Dauer des Zustandes 1 bis 2 Minuten. Terminal Erbrechen, dann Schlaf.

Geistig altersgemäß entwickeltes Mädchen mit normalem Organbefund. Neurologisch waren die Sehnenreflexe an Beinen und Armen links eine Spur lebhafter als rechts, während die Bauchdeckenreflexe rechts kräftiger auszulösen waren als links. Sonst neurologisch unauffällig. Im EEG häufige Krampfentladungen über der rechten Parietalregion. Augenfundus unauffällig, desgleichen Röntgenaufnahme des Schädels. War 0, Calcium und Nüchternblutzucker im Normbereich, Sapin-Feldmann 1 : 4. Bei der Pneumencephalographie wurde keine verwertbare Luftfüllung erreicht. Der lumbale Liquor war normal. Während der klinischen Beobachtung wurden keine Anfälle beobachtet. Medikation: Mylepsin 3 x 1 Tabl.

Diagnose: Herdepilepsie.

III Prot. Nr. 1970/60

R. K. weibl. 10 2/12 Jahre.

In der Familie keine Anfallsleiden bekannt.

Während der Schwangerschaft habe die Mutter inneres Erbrechen gehabt. Das Kind sei 6 Wochen zu spät geboren worden. Nach der Geburt habe es gleich geschrien, sei jedoch um den Mund blau gewesen. Geburtsgewicht 3 120 g.

Bis zum 5. Lebensmonat normale Entwicklung. Dann traten typischen geschilderte Nickkrämpfe zwischen 10 und 20 pro Tag auf. Vom 4. Lebensjahr an nahm die Häufigkeit der Anfälle dann ab. Unter Mylepsin traten sie etwa noch 2 bis 4 mal tgl. auf und waren stets von einer Aura eingeflehtet, dann wurde das Kind ganz weiß, fiel plötzlich um und verkrampfte die linke Seite. Binnassen und Einkoten. Hinterer starke Müdigkeit. Seit dem Auftreten der Anfälle ist in der geistigen Entwicklung ein deutlicher Stillstand eingetreten.

Leicht untergewichtiges Mädchen, in seiner geistigen Entwicklung etwa einem 7 bis 8-jährigen Mädchen entsprechend. Außer einer leichten Kyphoskoliose im unteren Brustwirbelsäulenbereich fand sich intern kein krankhafter Befund. Neurologisch bis auf eine leicht choreatische Bewegungsstörung des rechten Armes unauffällig.

Während der klinischen Beobachtung wurden häufig Anfälle beobachtet, bei denen es zum Hinstürzen und rhythmischen Zusammenzucken der linken Seite kam, ohne daß das Kind das Bewußt-

sein sicher verlor. Im EEG mittelschwere Allgemeinveränderungen und dauernde latente Krampfentladungen, besonders über bds. frontal. Röntgenaufnahme des Schädels unauffällig. WaR negativ, Sabin-Feldmann 1 : 16 000. Im Liquor Sabin-Feldmann jedoch negativ. Auch der übrige Liquorbefund war normal. Nüchternblutzucker und Blut-Calcium im Normbereich. Im PEG fand sich eine Hirnmißbildung mit Balkennypoplasie und cystischer Veränderung des Plexus chorioideus sowie eine Verplumpung und Ausweitung des 3. Ventrikels. Nach kurzfristiger ACTH-Behandlung kein Erfolg. Auf die Medikation von Mesantoin 4 x 1 Tabl. und Prominal 1/2, 1/2, 1 Tabl. völliges Sistieren der Anfälle. Das EEG hatte sich jedoch noch nicht ganz normalisiert.
Diagnose: Cerebrale Anfälle bei Hirnmißbildung.

IV Prot. Nr. 1997/60 und 2185/60
I. T. weibl. 5 2/12 Jahre.

In der Familie keine Anfallsleiden bekannt. Schwangerschaft, Geburt und Kleinkindentwicklung normal. Im 2. Lebensjahr wurde bereits einmal ein Anfall beobachtet. Seit einem Jahr vor der stationären Aufnahme traten mehrmals täglich zugleich mit Abwesenheitszuständen Zuckungen der Hände auf, die auch nachts beobachtet wurden. Körperlich und geistig altersgemäß entwickeltes Kind. Normaler neurologischer Befund. Während der klinischen Beobachtungszeit traten spontan wie auch nach Hyperventilation die oben beschriebenen Anfälle auf, wobei die rechte Hand mehr zuckte als die linke. Im EEG fanden sich teils isolierte Krampfentladungen über bds. occipital, teils auch generalisierte Spitzwellenentladungen besonders unter Hyperventilation. Die Röntgenaufnahmen des Schädels waren unauffällig, insbesondere waren keine Verkalkungen zu finden. Blutuntersuchungen auf Calcium und Nüchternblutzucker wiesen normale Werte auf. WaR war negativ. Im Lumbalen Liquor waren Zellzahl, Eiweiß- und Zuckerwerte sowie die Mastixkurve unauffällig. Die Toxoplasmoseuntersuchung des Blutes nach Sabin-Feldmann ergab einen Titer von 1 : 64 000, der sich auch bei der Kontrolle bestätigte. Im Liquor fand sich ein Titer von 1 : 32. Im Tierversuch aus dem Liquor des Kindes konnten sichere Toxoplasmen isoliert werden. Unter der Medikation von Mylepsin tgl. 1 Tabl. Rückgang der Anfälle. Dann von der uneinsichtigen Mutter gegen Revers nach Hause geholt. 10 Tage später wieder stationäre Aufnahme. Kombinierte Daraprim-Sulfonamidkur. Unter der Medikation von Suxinutin 3 x 1 Kaps. und Mylepsin 3 x 1/2 Tabl. Sistieren der Anfälle. EEG ohne Seiten- oder Herdhinweis, keine Krampfentladungen. Auch unter Hyperventilation jetzt keine „Absenzen“ mehr auslösbar.
Diagnose: Cerebrale Anfälle bei Toxoplasmose.

Prot. Nr. 2222/60

R. E. weibl. 8 8/12 Jahre.

Vater hatte Tobsuchtsanfälle, fragliche Absenzen. Suicidversuche, deswegen 1955 und 1956 in einer Nervenklinik.

Schwangerschaft, Geburt und Kleinkindentwicklung des Mädchens waren normal. 1 Jahr vor der Aufnahme war morgens ein Anfall mit Bewußtlosigkeit und tonischen Krämpfen aufgetreten. Dauer etwa 5 Minuten. Jetzt auf der chirurgischen Abteilung wegen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Dort wurde rasches ein Anfall mit tonischer Starre, Bewußtlosigkeit mit Einmusem beobachtet. Deswegen Verlegung.

Geistig altersgemäß entwickeltes Mädchen. Neurologisch kein krankhafter Befund zu erheben. Augenfundus unauffällig. WeR und Sabin-Feldmann negativ, Calcium und Nüchternblutzucker im Normbereich. Im EEG bei mehrfachen Kontrollen fragliche, nie aber sichere Krampfentladungen. Im EEG kein krankhafter Befund, im lumbalen Liquor normale Werte.

Medikation: Zentropil 3 x 1 Tabl.

Diagnose: Cerebrale Anfälle.

Datum 1960	Wetter- phase	Urin- menge	17-KS	17-KGS	„Total“-17-Ketosteroide					
			III	III	I	II	III	I : II : III		
24. 8.	4	980	2,4 x	9,4 x	8,7	15,9	11,8	1 : 1,8 : 1,4		
25. 8.	2	1010	3,3	3,7	7,6	14,2	7,0	1 : 1,9 : 0,9		
26. 8.	x 3 _F	870	1,2	8,1	7,7	16,0	9,3	1 : 2,1 : 1,2		
29. 8.	x 4	790	3,3	6,7	8,0	17,4	10,0	1 : 2,2 : 1,2		
28. 8.	5	1020	1,6	5,8	6,5	14,2	7,4	1 : 2,2 : 1,1		
29. 8.	4	1060	2,9	5,2	6,8	14,6	8,1	1 : 2,1 : 1,2		
30. 8.	6	1210	2,2	4,7	6,6	13,5	6,9	1 : 2,0 : 1,0		
31. 8.	x 6	950	2,1	6,8	7,1	16,1	8,9	1 : 2,3 : 1,3		
1. 9.	x 4	940	2,7	6,1	6,4	15,3	8,8	1 : 2,4 : 1,4		
2. 9.	5	910	3,2	7,6	7,6	19,4	10,8	1 : 2,6 : 1,4		
3. 9.	3 _A	1000	2,4	5,8	6,9	16,3	8,2	1 : 2,4 : 1,2		
4. 9.	5	910	1,8	6,6	7,4	15,1	8,4	1 : 2,0 : 1,1		
5. 9.	6	1040	3,8	4,7	7,0	15,9	8,5	1 : 2,3 : 1,2		
6. 9.	6	860	2,9	3,8	6,3	14,1	6,7	1 : 2,2 : 1,1		
7. 9.	4	415	4,0 x	12,2 x	10,9	23,6	16,2	1 : 2,2 : 1,5		
8. 9.	1	655	4,5 x	8,6 x	9,4	21,5	13,1	1 : 2,3 : 1,4		
9. 9.	3 _A	1050	2,6	6,7	7,5	16,4	9,3	1 : 2,2 : 1,2		
10. 9.	4	870	1,8	7,6	6,7	14,9	9,4	1 : 2,2 : 1,4		
11. 9.	+ 4	585	1,6	9,5	8,7	15,7	11,1	1 : 1,8 : 1,3		
12. 9.	+ 4	1680	4,9	8,5	9,9	18,1	13,4	1 : 1,8 : 1,4		
13. 9.	4	1200	2,5	6,7	8,1	14,7	9,2	1 : 1,8 : 1,1		
14. 9.	+ 6	1460	3,3	4,8	7,7	13,3	8,1	1 : 1,4 : 1,1		
15. 9.	+ 3 _F	2090	1,8	7,7	7,8	15,4	9,5	1 : 2,0 : 1,2		
$\bar{x}$			2,59	6,35			$\bar{x}$	1 : 2,11 : 1,23		
E. G.							w	0,9 0,6		

(Tab. 8)

Tab. 8 - 12) Meßwerte der Steroidausscheidung von 5 Kindern mit cerebralen Anfallsleiden

Zeichenerklärung

(vor Wetterphase) = Stichprobe für Tage vor der Medikation
 (vor Wetterphase) = Stichprobe für Tage unter der Medikation
 (vor Wetterphase) = Stichprobe für Tage unter der Medikation

(vor 17-KS u. Total-17-KS = 8-fache Bestimmung (Tab. 3)
 (vor 17-KS u. Total-17-KS = 2-fache Bestimmungen (Tab. 5b)

(hinter 17-KS u. 17-KGS = Tage, an denen eine Strepsituation erkennbar war
 (hinter 17-KS u. 17-KGS = Tage, an denen Anfälle beobachtet wurden (Stich-
 probe für die Berechnung von $\bar{x}$ bzw. s")

Datum 1960	Wetter- phase	Urin- menge	17-KS	17-K6S	„Total“-17-Ketosteroide			
			III	III	I	II	III	I : II : III
31.8.	6	390	1,2 x	8,4 x	5,7	15,8	9,6	1 : 2,8 : 1,7
1.9.	x 4	550	1,1 x	6,2 x	4,9	11,4	7,3	1 : 2,3 : 1,5
2.9.	x 5	395	1,1	4,6	3,5	9,7	5,2	1 : 2,8 : 1,6
3.9.	3 _A	280	0,4	4,3	3,6	10,6	4,7	1 : 2,9 : 1,3
4.9.	x 5	380	1,2	5,3	4,3	11,3	6,5	1 : 2,6 : 1,5
5.9.	6	635	0,8	3,6	3,9	9,4	4,4	1 : 2,4 : 1,1
6.9.	6	190	0,2 x	4,7 x	3,6	8,6	4,9	1 : 2,4 : 1,4
7.9.	4	660	1,2 x	8,9 x	7,1	16,0	10,1	1 : 2,3 : 1,5
8.9.	1	825	3,4	2,3	4,8	13,7	5,7	1 : 2,9 : 1,2
9.9.	3 _A	480	0,7	3,4	4,4	10,9	4,1	1 : 2,5 : 0,9
10.9.	4	980	3,2	7,0	6,6	15,5	10,2	1 : 2,3 : 1,5
11.9.	4	790	1,9	5,8	5,9	16,1	7,7	1 : 2,7 : 1,3
12.9.	4	500	0,9	5,4	5,6	13,1	6,3	1 : 2,3 : 1,1
13.9.	4	1205	3,2	5,7	6,4	14,6	8,9	1 : 2,3 : 1,4
14.9.	6	680	2,5	3,3	4,8	11,4	5,8	1 : 2,4 : 1,2
15.9.	3 _P	490	0,6	7,5	6,1	12,5	8,1	1 : 2,0 : 1,3
16.9.	3 _F	730	1,0	6,1	5,7	11,6	7,1	1 : 2,0 : 1,2
17.9.	6	1070	1,1	4,4	3,8	9,0	5,5	1 : 2,4 : 1,4
18.9.	4	1020	1,4	5,7	5,2	9,7	7,1	1 : 1,9 : 1,4
19.9.	+ 5	820	1,5	4,6	4,4	9,3	6,1	1 : 2,1 : 1,4
20.9.	+ 5	995	1,1	5,2	5,4	10,3	6,3	1 : 1,9 : 1,2
21.9.	+ 4	360	1,9	6,1	5,8	10,7	8,0	1 : 1,8 : 1,4
22.9.	6	475	1,1	4,3	3,9	9,4	5,4	1 : 2,4 : 1,4
23.9.	4	460	2,4	5,4	5,7	13,2	7,8	1 : 2,3 : 1,4
24.9.	1	970	2,8	4,3	5,6	14,1	7,1	1 : 2,5 : 1,3
25.9.	1	625	1,8	3,4	4,9	13,2	5,2	1 : 2,7 : 1,1
II H.S.		$\bar{x}$	1,63	4,89			$\bar{x}$	1 : 2,38 : 1,33
							w	1,1 0,8

Datum 1960	Wetter- phase	Urin- menge	17-KS III	17-KGS III	"Total"-17-Ketosteroide				
					I	II	III	I: II: III	
31. 8.	6	470	2,7 x	9,8 x	8,7	18,9	12,5	1: 2,2: 1,4	
1. 9.	x 4	360	2,4 x	8,6 x	8,0	16,3	11,0	1: 2,0: 1,4	
2. 9.	x 5	290	2,5 x 0	9,6 x 0	8,3	16,7	12,1	1: 2,0: 1,5	
3. 9.	3 _A	370	1,7 x 0	8,3 x 0	9,5	17,1	10,0	1: 1,8: 1,1	
4. 9.	x 5	460	3,0 x 0	8,7 x 0	9,4	17,9	11,7	1: 1,9: 1,2	
5. 9.	6	250	2,1 x	11,5 x	9,6	19,7	13,6	1: 2,0: 1,4	
6. 9.	6	420	3,8 x	6,8 x	8,9	16,1	10,6	1: 1,8: 1,2	
7. 9.	4	385	4,4 x	19,2 x	18,2	32,9	23,6	1: 1,8: 1,3	
8. 9.	1	325	3,9 x	19,7 x	17,1	31,2	23,6	1: 1,8: 1,4	
9. 9.	3 _A	350	3,3 x	14,4 x	13,7	26,2	17,7	1: 1,9: 1,3	
10. 9.	4	530	6,7 x	8,7 x	13,1	24,8	15,4	1: 1,9: 1,2	
11. 9.	4	440	2,3 x	7,0 x	8,3	16,5	9,3	1: 2,0: 1,1	
12. 9.	4	685	2,8 x 0	7,2 x 0	9,7	17,5	10,0	1: 1,8: 1,0	
13. 9.	4	610	2,9 x 0	8,5 x 0	9,2	18,5	11,4	1: 2,0: 1,2	
14. 9.	6	575	2,8 x 0	7,4 x 0	7,7	16,7	10,2	1: 2,2: 1,3	
15. 9.	3 _F	850	1,5 x 0	9,8 x 0	9,0	19,6	11,3	1: 2,2: 1,3	
16. 9.	3 _F	850	2,2 x 0	10,5 x 0	11,2	19,0	12,7	1: 1,7: 1,1	
17. 9.	6	920	2,5 x 0	9,1 x 0	9,5	17,2	11,6	1: 1,8: 1,2	
18. 9.	4	590	3,5 x 0	9,6 x 0	9,6	20,2	13,1	1: 2,1: 1,4	
19. 9.	5	545	2,1	7,1	6,8	16,3	9,2	1: 2,4: 1,4	
20. 9.	+ 5	1010	2,3 x 0	8,8 x 0	8,7	19,3	11,1	1: 2,2: 1,3	
21. 9.	4	490	3,0 x 0	8,1 x 0	8,2	19,9	11,1	1: 2,4: 1,4	
22. 9.	6	670	2,8 x 0	6,4 x 0	8,5	17,7	9,2	1: 2,1: 1,1	
23. 9.	4	630	3,4	8,2	9,1	16,9	11,6	1: 1,7: 1,3	
24. 9.	1	645	4,0 x 0	9,5 x 0	10,3	21,6	13,5	1: 2,1: 1,3	
25. 9.	1	390	4,3 x 0	7,8 x 0	9,8	20,4	12,1	1: 2,1: 1,2	
26. 9.	+ 5	485	1,7 x 0	9,8 x 0	7,8	17,8	12,5	1: 2,3: 1,6	
27. 9.	1	525	4,0 x 0	9,2 x 0	9,7	21,0	13,2	1: 2,2: 1,4	
28. 9.	1	640	3,7 x 0	7,7 x 0	9,3	21,5	11,4	1: 2,3: 1,2	
29. 9.	+ 4	685	3,0 x 0	8,1 x 0	9,3	19,1	11,1	1: 2,1: 1,2	
30. 9.	4	615	2,8 x 0	7,3 x 0	9,0	18,6	10,1	1: 2,1: 1,1	
1. 10.	1	670	3,9 x 0	7,0 x 0	8,9	16,7	10,9	1: 1,9: 1,2	
2. 10.	4	980	3,6 x 0	7,6 x 0	8,8	19,0	11,2	1: 2,2: 1,3	
3. 10.	2	560	4,5 x 0	8,4 x 0	10,2	21,4	13,1	1: 2,1: 1,3	
4. 10.	4	380	3,2 x 0	7,8 x 0	8,9	18,2	11,0	1: 2,0: 1,2	
5. 10.	2	460	3,8 x 0	8,8 x 0	9,5	19,4	12,6	1: 2,0: 1,3	
6. 10.	4	525	2,8 x 0	7,6 x 0	8,4	16,6	10,4	1: 2,0: 1,2	
7. 10.	6	360	2,3 x 0	1,1 x 0	7,9	17,5	10,4	1: 2,2: 1,3	
8. 10.	1	730	2,8	6,5	6,6	16,7	9,3	1: 2,5: 1,4	
9. 10.	* 5	785	3,4	7,3	8,0	17,4	10,7	1: 2,2: 1,3	
10. 10.	3 _F	670	2,6	9,7	10,1	20,1	12,7	1: 2,0: 1,2	
11. 10.	* 5	545	2,0	5,7	8,2	16,7	7,7	1: 2,0: 0,9	
12. 10.	6	395	1,8	6,6	7,4	14,7	8,4	1: 2,0: 1,1	
13. 10.	1	485	3,8	6,4	8,1	15,9	10,2	1: 2,0: 1,3	
14. 10.	* 4	480	3,4	6,9	8,0	17,1	10,3	1: 2,1: 1,3	
15. 10.	6	490	3,2	6,1	7,4	14,8	9,3	1: 2,0: 1,3	
16. 10.	6	675	3,1	5,4	7,5	16,1	8,5	1: 2,1: 1,1	
17. 10.	6	560	2,8	5,2	6,6	14,7	8,0	1: 2,2: 1,2	
18. 10.	1	395	3,7	4,9	5,9	13,5	8,6	1: 2,3: 1,5	

III R.K	$\bar{x}'$	2,93	6,61	$\bar{x}$	1: 2,04: 1,26
Tab. 10)	$\bar{x}''$	3,04	8,39		0,8 0,2

Datum 1960	Wetter- phase	Urin- menge	17-KS III	17-KGS III	I	"Total"-17-Ketosteroide II III I: II: III				
3. 9.	3A	315	1,6 x	4,5 x	4,3	10,3	6,1	1: 2,4: 1,4		
4. 9.	x 5	485	1,7 x	3,2 x	3,0	7,7	4,9	1: 2,6: 1,6		
5. 9.	x 6	605	1,2	2,7	2,5	6,6	3,9	1: 2,6: 1,6		
6. 9.	x 6	425	1,3 x 0	2,4 x 0	2,5	7,5	3,7	1: 3,0: 1,5		
7. 9.	4	380	2,0 x 0	4,7 x 0	4,6	9,8	6,7	1: 2,1: 1,5		
8. 9.	1	385	2,4 x 0	3,2 x 0	3,7	9,2	5,6	1: 2,5: 1,5		
9. 9.	3A	415	2,2 x	6,1 x	6,1	11,4	8,3	1: 1,9: 1,4		
10. 9.	4	490	2,6 x	5,7 x	5,9	12,7	8,3	1: 2,2: 1,4		
11. 9.	4	940	2,2 x	4,8 x	4,9	10,2	7,0	1: 2,1: 1,4		
12. 9.	4	350	2,6 x	6,2 x	5,4	14,6	8,8	1: 2,7: 1,6		
13. 9.	4	620	2,1 x	5,0 x	5,0	11,6	7,1	1: 2,3: 1,4		
14. 9.	6	625	1,2 x 0	2,6 x 0	2,6	6,3	3,8	1: 2,4: 1,5		
15. 9.	3F	750	0,8 x 0	5,1 x 0	4,3	9,6	5,9	1: 2,2: 1,4		
28. 9.	1	420	2,4 x	4,4 x	4,1	11,0	6,8	1: 2,7: 1,7		
29. 9.	4	630	1,8 x 0	4,2 x 0	4,4	10,7	6,0	1: 2,4: 1,4		
30. 9.	4	580	2,1 x 0	4,6 x 0	3,6	9,1	6,7	1: 2,5: 1,9		
1. 10.	1	565	2,5 x 0	2,2 x 0	4,0	8,2	4,7	1: 2,0: 1,2		
2. 10.	4	625	2,2 x 0	4,1 x 0	4,7	9,9	6,3	1: 2,1: 1,3		
3. 10.	2	390	2,5 x	4,8 x	4,5	11,9	7,3	1: 2,6: 1,6		
4. 10.	4	425	2,7 x	4,5 x	5,4	11,2	7,2	1: 2,1: 1,3		
5. 10.	2	450	2,2 x	3,8 x	4,2	9,7	6,0	1: 2,3: 1,4		
6. 10.	4	445	2,5 x	4,6 x	4,8	11,7	7,1	1: 2,4: 1,5		
7. 10.	6	615	1,4 x	4,9 x	3,7	9,0	6,3	1: 2,4: 1,7		
22. 11.	3F	380	0,9 x 0	5,6 x 0	3,3	9,6	6,5	1: 2,9: 2,0		
23. 11.	+ 6	460	1,3 x 0	2,9 x 0	2,3	7,0	4,2	1: 3,0: 1,8		
24. 11.	1	455	2,1 x 0	2,7 x 0	2,9	7,8	4,8	1: 2,7: 1,7		
25. 11.	3F	710	1,2 x 0	4,8 x 0	4,1	10,1	6,0	1: 2,5: 1,5		
26. 11.	+ 5	785	1,3 x 0	4,1 x 0	3,9	8,6	5,4	1: 2,2: 1,4		
27. 11.	3F	620	0,7 x 0	5,6 x 0	3,7	9,9	6,3	1: 2,7: 1,7		
28. 11.	4	535	1,8 x 0	5,3 x 0	4,5	10,2	7,1	1: 2,3: 1,6		
29. 11.	+ 6	580	1,1 x 0	2,9 x 0	3,2	7,6	4,0	1: 2,4: 1,2		
30. 11.	2	415	2,5	3,2	4,2	8,6	5,7	1: 2,0: 1,4		
1. 12.	2	480	2,2	3,0	3,5	9,4	5,2	1: 2,7: 1,5		
2. 12.	4	455	1,8	4,8	4,1	10,4	6,6	1: 2,5: 1,6		
3. 12.	4	380	2,1	5,2	5,7	10,3	7,3	1: 1,8: 1,3		
4. 12.	3F	425	0,8	7,6	5,6	11,7	8,4	1: 2,1: 1,5		
5. 12.	4	455	1,1	4,2	3,5	9,3	5,3	1: 2,7: 1,5		
6. 12.	4	620	1,3	5,6	4,4	10,0	6,9	1: 2,3: 1,6		
7. 12.	6	760	1,8	3,4	3,8	8,0	5,2	1: 2,1: 1,4		
8. 12.	6	625	1,4	2,4	2,2	6,8	3,8	1: 3,1: 1,7		
9. 12.	* 6	670	1,5	2,8	2,8	7,3	4,3	1: 2,6: 1,5		
10. 12.	6	650	1,2	2,1	2,0	5,8	3,3	1: 2,9: 1,6		
11. 12.	6	465	1,0	2,2	2,2	4,9	3,2	1: 2,2: 1,5		
12. 12.	* 5	535	0,9	3,4	3,3	8,2	4,3	1: 2,5: 1,3		
13. 12.	* 6	500	1,3	2,7	2,7	7,9	4,0	1: 2,9: 1,5		
14. 12.	4	490	1,9	4,5	4,0	9,7	6,4	1: 2,4: 1,6		
15. 12.	4	585	1,5	4,1	4,1	8,4	5,6	1: 2,0: 1,4		
IV I. T.										
Tab. 11)		$\bar{x}'$	1,50	3,76			$\bar{x}$	1: 2,42: 1,51		
		$\bar{x}''$	1,56	3,94			$\bar{w}$	1,3 0,8		

Datum 1960	Wetter- phase	Urin- menge	14-KS III	14-KGS III	„Total“-14-Ketosteroide				
					I	II	III	I : II : III	
4.10.	4	410	1,9 x	6,9 x	6,2	12,5	8,8	1 : 2,0 : 1,4	
5.10.	2	530	2,5	2,8	5,5	9,2	5,3	1 : 1,8 : 1,0	
6.10.	x 4	510	2,8	6,3	6,3	13,4	9,1	1 : 2,1 : 1,4	
7.10.	x 6	630	2,2	4,5	4,8	10,4	6,7	1 : 2,2 : 1,4	
8.10.	x 1	615	2,6	4,0	5,2	10,4	6,6	1 : 2,0 : 1,3	
9.10.	5	480	1,7	5,6	5,4	11,7	7,3	1 : 2,2 : 1,4	
10.10.	3 _F	470	1,9	5,8	5,8	12,4	7,4	1 : 2,1 : 1,3	
11.10.	5	450	1,6	5,2	4,5	11,4	6,8	1 : 2,5 : 1,5	
12.10.	6	520	2,0	3,1	4,3	9,9	5,1	1 : 2,3 : 1,2	
13.10.	1	680	2,8	3,5	4,9	9,6	6,3	1 : 2,0 : 1,3	
14.10.	4	640	2,2	6,8	6,0	13,0	9,0	1 : 2,2 : 1,5	
15.10.	6	780	2,3	3,4	5,1	12,2	5,2	1 : 2,4 : 1,1	
16.10.	6	510	2,0	3,1	5,3	9,7	5,1	1 : 1,8 : 1,0	
17.10.	6	615	1,8	3,3	4,7	8,5	5,1	1 : 1,8 : 1,1	
18.10.	1	595	2,7	3,7	5,5	11,1	6,4	1 : 2,0 : 1,2	
19.10.	4	290	3,0 x	8,4 x	4,9	15,3	11,4	1 : 1,9 : 1,4	
20.10.	4	480	2,6 x	7,4 x	8,1	16,2	10,0	1 : 2,0 : 1,2	
21.10.	6	690	2,4	3,6	5,0	12,1	6,0	1 : 2,4 : 1,2	
22.10.	3 _F	750	1,6	5,6	5,4	12,6	7,2	1 : 2,3 : 1,3	
23.10.	3 _F	665	1,9	6,2	5,3	12,4	8,1	1 : 2,3 : 1,5	
24.10.	6	650	1,3	4,6	4,9	11,3	5,9	1 : 2,3 : 1,2	
25.10.	+ 4	490	2,4	6,6	6,5	13,7	9,0	1 : 2,1 : 1,4	
26.10.	+ 6	210	2,1	4,1	4,7	10,9	6,2	1 : 2,3 : 1,3	
27.10.	+ 1	730	2,3	3,9	5,3	11,2	6,2	1 : 2,1 : 1,2	
28.10.	4	810	2,6	5,9	6,1	13,4	8,5	1 : 2,2 : 1,4	
29.10.	3 _F	585	1,9	5,6	5,7	11,1	7,5	1 : 1,9 : 1,3	
30.10.	3 _F	600	1,6	5,8	5,6	10,5	7,4	1 : 1,9 : 1,3	
31.10.	5	630	1,4	6,2	5,4	11,3	7,6	1 : 2,1 : 1,4	
1.11.	3 _F	620	2,0	5,6	6,1	10,8	7,6	1 : 1,8 : 1,2	
V R. E		$\bar{x}$	2,10	4,80			$\bar{x}$	1 : 2,10 : 1,29	
							w	0,7 0,5	

$\bar{x}_w$ 0,96 0,68
von 5 Kindern



Dalvi-
ron
1 Supp. 27bl.
Nambu-
ron
100mg

Conter-
gon
100mg

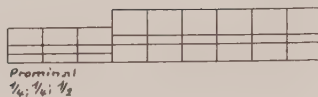


Abb. 4-8) 17-KS- und
17-KGS-Ausscheidung
bei 5 Kindern mit
cerebralen Anfällen

18 mg DHA

16

14

12

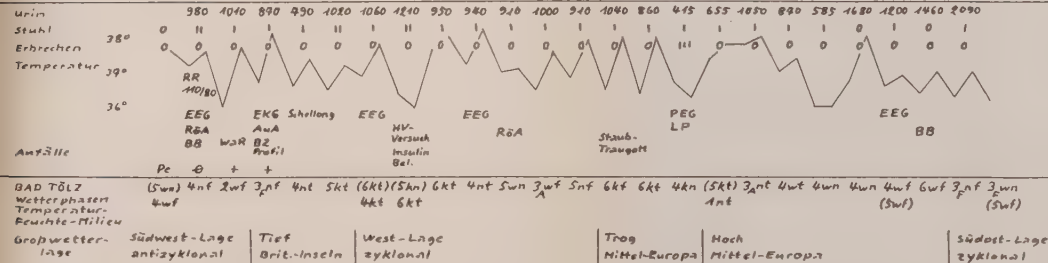
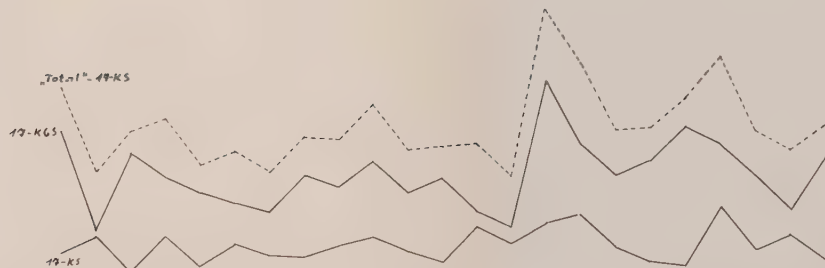
10

8

6

4

2



I. E. G.
Abb. 4)

August 1960

September

23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

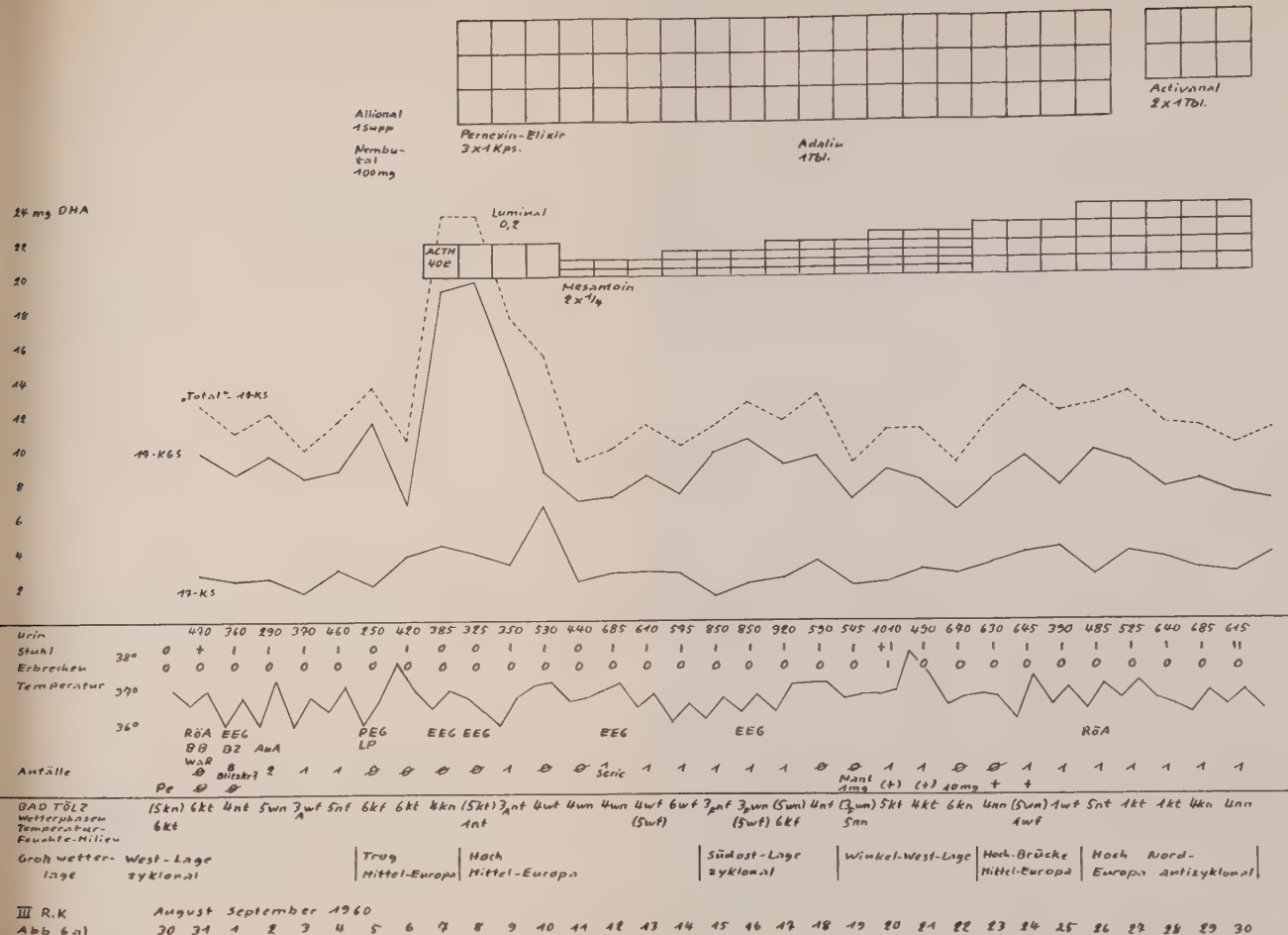


Abb. 6b) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Tarnstein
28mgDorantia
2KS 2TbL
2TbL 2TbLMylepsin
2x1/4

18 mg DHA

16

14

12

10

8

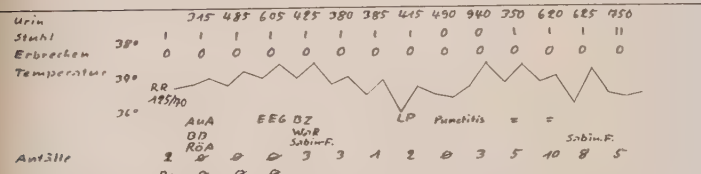
6

4

2

"Total"-19-KS
18-KGS

19-KS



DAO TÖLZ
Wetterphases
Temperatur
Bruchte Milieu
Großwetter
lage

West-Lage
zyklonal

Trug
Mittel-Europa

Nord
Mittel-Europa

Südost-Lage
zyklonal

IV I.T.
Abb. 9.2)

September 1940

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

Drognaprim
2x1 = 2x1/2 = 1
TbL
Pallidum
2x1 = 2x1 = 1
TbL
Vomere
2x1 = 2x1 = 1
Supp

Allianat
17bL

zentropil
2x1/4

Saximutia
1Kps

420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

RR
AUA
OD
ROA
PC

420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000

RR
AUA
OD
ROA
PC

Hoch Nord-Europa
antizyklonal

Südost-Lage
antizyklonal

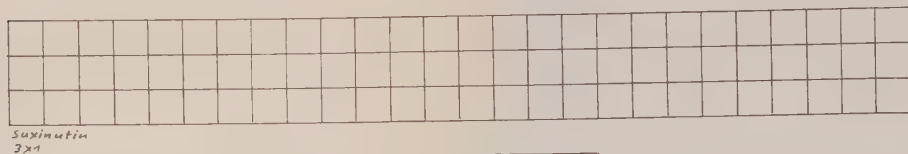
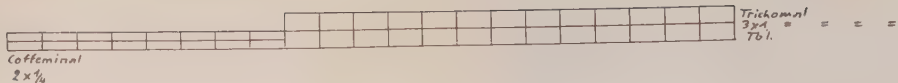
Tief
Brit. Inseln

Winkel-
West-Lage

September

Oktober

24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8

Dormania
4 Supp.

18 mg DHA

16

14

12

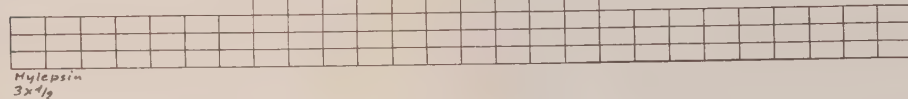
10

8

6

4

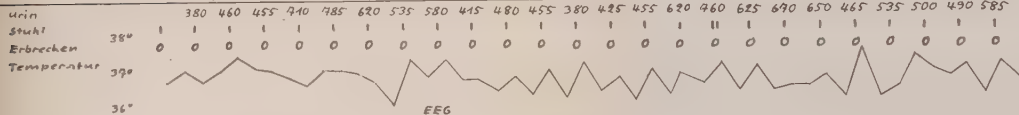
2



Total-19-KS

19-KGS

19-KS

DAD TÖLZ
wetterphysische
Temperatur
Bauwerke-MilieuGroßwetter-
lage

3_{put} 3_{wt} 6_{wt} (5_{wt}) 3_{nn} (3_{put}) 3_{nn} 4_{kt} 6_{kt} 2_{nn} (3_{put}) 4_{kt} 4_{wt} 3_{wt} (5_{wt}) 4_{kt} 6_{kt} 6_{kt} 6_{kt} 6_{kt} 6_{kt} 5_{kt} 6_{kt} 8_{kt} 4_{kt} 6_{nn}
 (5_{wt}) 1_{nn} (4_{nn}) 5_{wt} (5_{kt}) (5_{kt}) (4_{kt}) (3_{nn}) 2_{wt} (5_{kt}) (3_{wt}) 4_{kt} (5_{kt})

Süd-Lage Südwest-Lage Trop Südwest-Lage West-Lage Trop Hoch Nordost-Lage Hoch-Drücke
 zyklonal zyklonal Mittel-Europa antizyklonal zyklonal Europa Nord-Europa Mittel-Europa

IV. I. T.
Abb. 7b)

November

Dezember

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

3) Auswertung der Meßergebnisse

Für jedes Kind wurden aus den erhaltenen Werten das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die mittlere Abweichung s berechnet. Nicht berücksichtigt wurden dabei die Tage, an denen eine Streßsituation erkennbar war, ebenso der diesen Tagen jeweils folgende Tag *. Ferner wurden der jeweilige Variabilitätskoeffizient v und der Bereich $\bar{x} - \mu_0$ (sogenannter Annahmebereich für die statistische Hypothese) ermittelt, in dem bei einer Sicherheitswahrscheinlichkeit $\alpha = 95\%$ der Mittelwert aus der Stichprobe $x_1, \dots, x_n$ zu erwarten ist. Der zu α und f (Freiheitsgrade) gehörende Wert t_α wurde aus der Tafel nach STUDENT (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen) ¹¹ abgelesen (für zweiseitige Fragestellung).

a) Individueller Mittelwert der Steroidausscheidung

Als erstes Ergebnis zeigte sich, daß das arithmetische Mittel sowohl der 17-KS- als auch der 17-KGS-Ausscheidung bei allen untersuchten Kindern über den von FREISLEDERER, BUTENANDT, BRÜNING und WIDMAIER (1959) ¹⁴, BUTENANDT (1959) ⁵ angegebenen Werten jedoch noch innerhalb einer als normal anzusehenden physiologischen Schwankungsbreite liegt. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die hohe Biotropie der Wettervorgänge, die während des Untersuchungszeitraumes festgestellt werden konnte (SCHNELLBERICHT DES DEUTSCHEN WETTERDIENSTES 1960) ³⁷.

b) Einfluß von Streßsituationen auf die Steroidausscheidung

An den Tagen, an denen eine Streßsituation erkennbar war (erster vtl. noch zweiter Tag des Klinikaufenthaltes; Tage, an denen eine

In den Tabellen 8 bis 12 wurden diese Tage mit dem Zeichen * Tage, an denen Anfälle beobachtet wurden, mit dem Zeichen x) hinter den entsprechenden 17-KS- und 17-KGS-Werten kenntlich gemacht.

Lumbalpunktion und Pneumencephalographie vorgenommen wurde; Tage unter ACTH-Medikation), zeigte sich eine deutliche Erhöhung der 17-KGS-Ausscheidung gegenüber dem jeweiligen individuellen Mittelwert, während die 17-KS-Werte nicht oder nur gering erhöht waren. Besonders auffällig ist die maximale Steigerung der 17-KGS-Werte unter ACTH-Gabe bis annähernd 200 % gegenüber der durchschnittlichen Ausscheidung bei nur mäßigem Anstieg der 17-KS-Werte.

c) Einfluß von Anfällen auf die Steroidausscheidung

Für die Ausscheidung an Tagen, an denen bei 2 Kindern (III und IV) Anfälle beobachtet wurden, wurde ebenfalls das arithmetische Mittel berechnet, dann die Differenz zwischen diesem und dem entsprechenden Mittelwert für die anfallsfreien Tage mittels des T - Testes (einseitige Fragestellung) geprüft und die statistische Wahrscheinlichkeit für die Annahme einer solchen Differenz bestimmt. Dabei zeigte sich als zweites Ergebnis bei beiden Kindern für die 17-KS-Ausscheidung keine signifikante Differenz zwischen der Ausscheidung an den Tagen, an denen Anfälle beobachtet wurden und der Ausscheidung an den anfallsfreien Tagen ($0,50 < P < 0,5$). Bei dem Kind mit Toxoplasmosis (IV), bei dem häufiger anfallsartige Ausbrüche auftraten, war auch die 17-KS-Ausscheidung an den jeweils in Frage kommenden Tagen nicht signifikant different ($0,50 < P < 0,5$). Dagegen lag bei dem Kind mit Hirnhämbildung (III), bei dem BNS-artige Krämpfe beobachtet wurden, die Ausscheidung der 17-KGS an den Tagen, an denen solche Anfälle gesehen wurden, teilweise auch an den jeweils darauf folgenden Tag deutlich höher. Die Differenz zwischen den beiden Stichproben war noch signifikant ($0 < P < 0,0005$).

Diese Beobachtung gibt mindestens einen Hinweis auf die durch den Anfall hervorgerufene Stresssituation. Es zeigt sich dagegen kein Anhalt dafür, daß eine erhöhte Cortinaktivität für die Auslösung eines solchen Anfalles verantwortlich zu machen sei. Eine endgültige Beantwortung dieser Frage kann jedoch nicht durch die Bestimmung von 24 - Stunden-Urinportionen erfolgen, vielmehr müßte

hierzu die Ausscheidung in jeweils kleineren Mengen (3 - oder 6 - Stundenportionen) bestimmt werden. Es wäre damit möglich, die Steroidausscheidung kurz vor einem Anfall und nach einem Anfall zu erfassen. Eine entsprechende Abweichung von dem normalen Tagesprofil ließe dann weitere Schlußfolgerungen zu. Untersuchungen über den tageszeitlichen Rhythmus der 17-KS- und 17-KGS-Ausscheidung unter normalen Bedingungen und bei Umkehrung der Tag-Nacht-Periodik beim Erwachsenen liegen bereits vor (SHARP, SLORACH und VIPOND 1961³⁸). Hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungen von CONNELL, COOPER und REDFEARN (1958)⁹, nach denen vor allem emotionelle Spannungen aber auch physische Belastungen zu einem bedeutenden Anstieg der 17-KGS-Ausscheidung führen. Die 17-KS sind dabei nur leicht erhöht.

d) Einfluß der Medikation von Antikonvulsiva auf die quantitative Steroidausscheidung

Zur exakten Beantwortung der Frage, ob und wie weit eine Beeinflussung der Höhe der Steroidausscheidung durch die Gabe von antikonvulsiven Mitteln gegeben ist, war bei jedem Kind die statistische Hypothese $H_0(\mu_1 = \mu_2)$, daß die Grundgesamtheiten, denen die Stichprobe sowohl für die Tage vor der Medikation als auch für die Tage unter der Medikation entnommen ist, gleichen Mittelwert besitzen, zu prüfen. Bei den hier vorliegenden Meßergebnissen konnte in keinem einzigen Fall ein Unterschreiten der statistischen Wahrscheinlichkeit $0,10 < P < 0,15$ für die Zufälligkeit der gefundenen Differenzen festgestellt werden (Tab. 14). Somit ist also die Steroidausscheidung an den Tagen vor der Gabe von Antikonvulsiva nicht signifikant verschieden gegenüber der Ausscheidung an den Tagen unter antikonvulsiver Therapie. Lediglich bei dem Kind, bei dem während der Zeit, als Anfälle beobachtet wurden, die Ausscheidung der 17-KGS signifikant höher lag, zeigte sich bei dieser Stichprobenprüfung nur eine signifikante Differenz gegenüber den anfallsfreien Tagen ($0,005 < P < 0,01$ bzw. $0,0125 < P < 0,025$). Für die signifikante Änderung der Ausscheidung ist also nicht die Medikation von Antikonvulsiva sondern das Ausbleiben der Anfälle als ursächlich

anzusehen.

Für die Stichprobenwahl wurden nur Tage, an denen gleiche Wetterphasen festgestellt wurden, herangezogen. Wie weiter unten dargestellt wird, wäre anderenfalls die jeweils zufällig mehr oder minder wirksame Biotropie der Wettervorgänge fälschlicherweise als Einfluß der Medikation von Antikonvulsiva auf die Nebennierenrindentätigkeit gewertet worden. Für die 17-KS-Ausscheidung hat auf diese Fehlerquelle schon ZIMMERMANN und HOPFSCHLÄGER (1953)⁵³, ZIMMERMANN (1955)⁵⁴ hingewiesen.

e) Einfluß der Medikation von Antikonvulsiva auf die qualitative Steroidausscheidung

Zeigte sich die quantitative Steroidausscheidung durch die Medikation von Antikonvulsiva nicht beeinflusst, so war noch die Frage nach einer möglichen Beeinflussung der qualitativen Steroidausscheidung zu beantworten. Erstmals hat FREISLEDERER (1960)¹⁵ nachgewiesen, daß auf Grund der Relation der einzelnen Kolorimetriemodifikationen zueinander eine recht sichere qualitative Beurteilung der am Steroidgerüst sekundär aufgetretenen Veränderungen möglich ist.

Bei der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei allen Kindern ein Verhältnis der verschiedenen Modifikationen zueinander, das sehr gut dem von BÜFENANDT (1959)⁵ angegebenen Mittelwert entspricht:

$$\bar{x} \quad \text{II} : \text{I} = 2,5 \pm 0,8$$

$$\bar{x} \quad \text{III} : \text{I} = 1,4 \pm 0,5$$

Jeweils von Tag zu Tag ist nur eine geringe Änderung der Relation der einzelnen Kolorimetriemodifikationen zueinander feststellbar. Die Variationsbreite w beträgt im Mittel für alle 5 Kinder nur:

$$\text{II} : \text{I} = 0,96$$

$$\text{III} : \text{I} = 0,68 \quad (\text{Tab. 12 } \bar{x}_w)$$

Wodurch diese tägliche Varianz verursacht ist, konnte hier nicht ermittelt werden. Es ist jedoch sicher, daß dafür die Gabe von Antikonvulsiva nicht als ursächlich anzusehen ist, da sowohl vor als auch unter der Medikation gleiche Verhältniszahlen wiederkehren.

	Prot. Nr.	Alter	Normwerte	$\bar{x}'$	s'	$\bar{x}''$	s''	v	$\bar{x}-\mu_0$	t	p
17-KS IV	1997/60, 2185/60	5 $\frac{9}{12}$	0,9 $\pm$ 0,4	1,50	$\pm 0,48$	1,56	$\pm 0,58$	$\pm 32,1\%$	$\pm 0,24$	0,33	0,35 < p < 0,40
II	1922/60	7 $\frac{8}{12}$	1,4 $\pm$ 0,8	1,63	$\pm 0,90$			$\pm 55,8\%$	$\pm 0,40$		
V	2222/60	8 $\frac{8}{12}$	1,8 $\pm$ 1,0	2,10	$\pm 0,42$			$\pm 20,0\%$	$\pm 0,12$		
III	1920/60	10 $\frac{8}{12}$	2,3 $\pm$ 1,4	2,93	$\pm 0,68$	3,04	$\pm 0,76$	$\pm 23,4\%$	$\pm 0,41$	0,45	0,30 < p < 0,35
I	1946/60	10 $\frac{3}{12}$	2,3 $\pm$ 1,4	2,59	$\pm 0,89$			$\pm 34,4\%$	$\pm 0,41$		
19-K63 IV	1997/60, 2185/60	5 $\frac{2}{12}$	2,7 $\pm$ 2,3	3,76	$\pm 1,44$	3,94	$\pm 1,17$	$\pm 38,4\%$	$\pm 0,24$	0,39	0,30 < p < 0,35
II	1922/60	7 $\frac{8}{12}$	3,9 $\pm$ 2,3	4,89	$\pm 1,26$			$\pm 25,9\%$	$\pm 0,56$		
V	2222/60	8 $\frac{8}{12}$	4,5 $\pm$ 3,3	4,80	$\pm 1,26$			$\pm 26,2\%$	$\pm 0,51$		
III	1920/60	10 $\frac{3}{12}$	5,5 $\pm$ 3,6	6,61	$\pm 1,30$	8,39	$\pm 1,01$	$\pm 19,7\%$	$\pm 0,98$	4,45	0 < p < 0,0005
I	1946/60	10 $\frac{3}{12}$	5,5 $\pm$ 3,6	6,35	$\pm 1,56$			$\pm 24,6\%$	$\pm 0,23$		

Tab. 13) Statistische Auswertung der Meßergebnisse

	vor Medikation Anfälle + bzw. $\bar{x}_I$	unter Medikation Anfälle + $\bar{x}_{II}$	unter Medikation Anfälle $\bar{x}_{III}$	$\bar{x}_I - \bar{x}_{II}$	$\bar{x}_I - \bar{x}_{III}$	$\bar{x}_{II} - \bar{x}_{III}$
17-KS IV	1997/10, 2185/60 1,40	1,23	1,23	0,99 $0,45 < p < 0,20$	0,43 $0,25 < p < 0,30$	0 $p = 0$
II	1972/60 1,13		1,30		0,62 $0,25 < p < 0,30$	
V	2222/60 2,53		2,23		1,51 $0,10 < p < 0,15$	
III	1970/60 2,63	2,66	2,93	0,11 $0,45 < p < 0,405$	0,55 $0,30 < p < 0,35$	0,52 $0,30 < p < 0,35$
I	1916/60 2,32		2,90		0,65 $0,25 < p < 0,30$	
17-KS IV	1997/60, 2185/60 2,43	3,30	2,96	1,23 $0,10 < p < 0,15$	0,29 $0,20 < p < 0,25$	0,75 $0,20 < p < 0,25$
II	1972/60 5,36		5,30		0,29 $0,35 < p < 0,40$	
V	2222/60 4,93		4,86		0,63 $0,25 < p < 0,30$	
III	1970/60 2,97	8,90	6,63	0,13 $0,45 < p < 0,405$	4,06 $0,005 < p < 0,01$	3,30 $0,0125 < p < 0,025$
I	1916/60 6,92		7,62		0,64 $0,25 < p < 0,30$	

Tab. 14) Signifikanzprüfung der Steroidausscheidung an den Tagen unter der Medikation gegenüber den Tagen vor der Medikation eines antikonvulsiven Mittels

III Wetterabhängigkeit biologischer Reaktionen

1) Biotropie der Wettervorgänge

Auffallend bei der Untersuchung der Steroidausscheidung war die hohe Tagesvarianz bei allen fünf Kindern. Der Variabilitätskoeffizient v lag für die 17-KS-Ausscheidung zwischen $\pm 20,0\%$ und $\pm 55,8\%$, für die 17-KGS-Ausscheidung zwischen $\pm 19,7\%$ und $\pm 38,4\%$ (Methode III). Diese hohe Varianz ist sicher nicht methodisch bedingt; der methodische Fehler beträgt nach der oben angegebenen Prüfung für die Methode III bei den 17-KS nicht mehr als $\pm 5,52\%$, bei den 17-KGS nicht mehr als $\pm 4,45\%$ (siehe hierzu Tab. 3). Es mußte daher nach einer anderen Ursache oder Erklärung für die große Schwankungsbreite der Werte gesucht werden. KNORR (1965)²² hatte ebenfalls darauf hingewiesen, daß die Steroidausscheidung von Tag zu Tag erhebliche Schwankungen aufweisen kann, die Werte also für ein Individuum keine konstante Größe darstellen. Für die 17-KS erhielt er bei Bestimmungen über einen jedoch jeweils kürzeren Zeitraum von nur 6 bis zu 13 Tagen einen Mittelwert der Tagesvarianz von $\pm 18\%$.

Schon ZIMMERMANN und HOF SCHLÄGER (1953)⁵³ hatten darauf aufmerksam gemacht, daß man mit einer Beeinflussung der Steroidausscheidung durch Witterungseinflüsse rechnen muß. Es soll nach ihren Untersuchungen bei antizyklonalem Schönwetter die Tendenz bestehen, mehr 17-Ketosteroide auszuschcheiden, dagegen bei zyklonalem Schlechtwetter die Tendenz zu erniedrigter Ketosteroidausscheidung. Die Schwankungen durch Witterungseinflüsse könnten zum Teil recht beträchtlich sein und den 2 s - Bereich weit überschreiten. LAROS (1955)²³ konnte nachweisen, daß neben körperlichen und geistigen Anstrengungen auch Witterungseinflüsse sehr deutlich die 17-KGS-Ausscheidung beeinflussen. Ein Witterungswechsel zwischen Warm- und Kaltluft, der auch von mehreren Personen der Umgebung unangenehm empfunden worden sei, habe einen hohen Anstieg mit nachfolgendem deutlichen Abfall der Corticoidausscheidung bedingt.

Hingewiesen sei im Zusammenhang mit der hier erörterten Frage auf die Arbeiten von UNGEHEUER (1955)⁴⁰, BREZOWSKY (1959)² und BREZOWSKY (1960)³. Von beiden Autoren wird über Untersuchungen referiert, bei denen eine statistisch gesicherte Abhängigkeit von bestimmten Wetterphasen gefunden wurde: erwähnt seien hier nur die Untersuchungen über Schulleistungen, Allgemeinoftinen (physische und psychische Beschwerden), Empfindlichkeit gegen Bruchschmerz, Reaktionszeit, Blutdruck, Pulsfrequenz, Magenperforation, Todesfälle; ferner Untersuchungen über die unterschiedliche biologische Reaktion von 9 Krankheitsstadien auf die beiden Hauptformen des Temperatur-Feuchte-Milieus, der warmluftaktiven, avitalisierenden und der kaltluftaktiven, vitalisierenden Form. KÜHLER (1964)²¹ berichtet über Wetterfälligkeit und Wettervorfalligkeit des Menschen. Spezielle Untersuchungen über Häufigkeit und Art meteorotroper Erscheinungen im Kindesalter wurden von MENSER (1953)²⁷ veröffentlicht. Für den Münchener Raum fand BESCHREY (1954)³⁰ eine statistisch gesicherte Häufung zwischen dem Auftreten von Meningokokken-Meningitiden und der Zufuhr warmfeuchter Luft. VON LEPEL (1961)²⁴ konnte statistisch gesicherte Beziehungen zwischen Wetter und Ausbruch von Acetonämischem Erbrechen feststellen. Zur Frage des Meteorotropismus, i. d. einer gesicherten oder wahrscheinlichen Auslösbarkeit von Krankheitsbildern und Krankheitsvorgängen siehe außerdem die Monographie von DE RUDDER (1952)³⁶.

2) Quantitative Steroidausscheidung bei den einzelnen Wetterphasen

Es mußte versucht werden, eine möglichst lückenlose Erfassung des Wettergeschehens für den Untersuchungszeitraum zugrunde zu legen. Für München lag es nahe, die Charakterisierung des Wetters nach dem von UNGEHEUER (1955)⁴⁰ und BREZOWSKY (1959)² in Bad Tölz ausgearbeiteten Schema vorzunehmen. Dieses Schema, welches den (idealen) Kreislauf des Wetters wiedergibt, ist ausführlich genug, um die wesentlichen Wettervorgänge bei guter Übersichtlichkeit des sehr komplexen Geschehens darzustellen. Es konnten die ausführlichen und differenzierten Unterlagen, die für das von München nur

40 km entfernt liegende Bad Tölz ausgewertet waren, verwendet werden. Auf der im Anhang wiedergegebenen Wetterkarte für den Untersuchungszeitraum sind die entsprechenden meteorologischen Daten eingetragen (SCHNELLBERICHT DES DEUTSCHEN WETTERDIENSTES 1960 ³⁷).

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde allerdings das von UNGEHEUER (1955) ⁴⁰ beschriebene Temperatur-Feuchte-Milieu nicht miteinbezogen, da bei der geringen Anzahl der Stichprobenpunkte (insgesamt 98 Bestimmungen nach Ausschluß aller Tage mit erkennbarer Streßsituation) diese differenzierten Angaben eine Auswertung noch nicht gestatten. Sie sind jedoch auf den Abbildungen 4 bis 8 neben den Wetterphasen vermerkt. Zugrundegelegt wurden für die Auswertung vielmehr nur die Wetterphasen:

- 1 mittleres Schönwetter
- 2 gesteigertes Schönwetter
- 3_A durch Absinken und Abgleiten bis zur Biosphäre herab übersteigertes Schönwetter
- 3_F durch Föhn übersteigertes Schönwetter
- 4 aufkommender Wetterumschlag
- 5 vollzogener Wetterumschlag
- 6 allgemeine Wetterberuhigung

Überraschenderweise zeigte sich nun eine deutliche Abhängigkeit der Steroidausscheidung von den einzelnen Wetterphasen (Abb. 9 a bis f; Abb. 10 a und b). Die Steroidausscheidung ist bei den einzelnen Wetterphasen recht unterschiedlich. Die 17-KS verhalten sich gegenüber den 17-KGS zum Teil entgegengesetzt. Entsprechend der hier vorliegenden 17-KGS-Ausscheidung scheinen die Wetterphasen 3_F, 4 und 5 für den Organismus eine Belastung im Sinne eines Stress darzustellen. Bei der statistischen Gesamtauswertung zeigte sich bei 21 Signifikanzprüfungen sowohl für die 17-KS als auch für die 17-KGS in jeweils 13 Fällen eine signifikante Differenz.

Die Interpretation dieses Ergebnisses muß wegen der geringen Anzahl von Stichprobenpunkten bei nur 5 Kindern noch sehr zurückhaltend sein. Es ist durchaus möglich, daß bei größeren Reihenuntersuchungen teilweise mehr oder weniger große Verschiebungen

in der Wertrelation für die einzelnen Wetterphasen gefunden werden. Erwähnt sei nur die Beobachtung von WOLF und BREZOWSKI (1959)⁴⁴ über die gegensätzliche Reaktion der Körpertemperatur auf das Temperatur-Feuchte-Milieu beim vagotonen bzw. sympatricotonen Reaktionstyp. Die Differenzierung nach der individuellen Reaktion wäre also noch zusätzlich zu berücksichtigen. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, daß nicht alle anderweitigen Stresssituationen erfaßt wurden und daß daher die Höhe der Werte einzelner Stichprobenpunkte nicht allein durch eine entsprechende Biotropie der jeweiligen Wetterphase bedingt ist. Die sehr hohe Streuung der Werte bei einzelnen Wetterphasen läßt dies vermuten.

Unter Berücksichtigung der eben genannten Vorbenalte scheint die Auswahl der Stichprobenpunkte nur mit den entsprechenden gleichen Wetterphasen hinreichend begründet.

	3S	2S	1S	$\bar{x}-A_0$	1S	2S	3S		3S	2S	1S	$\bar{x}-A_0$	1S	2S	3S	
I								-								+12,1%
2								+22,4%								-
3 _A								-3,4%								-
3 _E								-22,1%								-11,3%
4								+8,6%								+16,0%
5								-15,0%								-14,5%
6								+10,4%								-12,0%

I 12-KS

II 12-KS

III 12-KS

	3S	2S	1S	$\bar{x}-A_0$	1S	2S	3S		3S	2S	1S	$\bar{x}-A_0$	1S	2S	3S	
I								-								-10,2%
2								-11,4%								-
3 _A								-1,6%								-
3 _E								+24,4%								+46,8%
4								+13,1%								+14,2%
5								+4,9%								+1,3%
6								-21,9%								-11,8%

I 12-KS

II 12-KS

III 12-KS

Abb. 2 a-c) Abweichungen vom individuellen Mittelwert (Vertenensbereich und s-Bereiche)

	3s	2s	1s	$\bar{x}-\mu_0$	1s	2s	3s	
1							-	
2					I		+56,6%	
3 _A							-	
3 _B	I				III	I	-46,7%	
4			I	II	II	I	+7,8%	
5	I				II	I	-40,0%	
6	I	II	III	I			-10,4%	

IV 17-KS

V 17-KS

	3s	2s	1s	$\bar{x}-\mu_0$	1s	2s	3s	
1							-	
2			I	I			-14,4%	
3 _A							-	
3 _B					IIII	I	+104,6%	
4			III	II	I		+85,7%	
5			I		I	I	-9,5%	
6	II	IIII	I				-30,2%	

IV 18-KGS

V 18-KGS

	3s	2s	1s	$\bar{x}-\mu_0$	1s	2s	3s	
1					I	III	+88,8%	
2					I		+13,1%	
3 _A							-	
3 _B	II	III	I				-13,5%	
4			I	I	I	II	+19,1%	
5	II	I					-25,4%	
6		I	IIII	II			-4,1%	

Gesamtwertung 17-KS

- 52 -

	3s	2s	1s	$\bar{x}-\mu_0$	1s	2s	3s	
1	I	III	IIII	II	I	IIII	+33,4%	
2		II	I		II	I	+39,9%	
3 _A			I	II			-34,8%	
3 _B	IIII	IIII	II				-22,0%	
4	I	II	IIII	IIII	IIII	III	+16,9%	
5	IIII	I	IIII	I	II		-21,7%	
6	III	IIII	IIII	IIII	IIII	I	-5,1%	

Gesamtwertung 18-KS

	3s	2s	1s	$\bar{x}-\mu_0$	1s	2s	3s	
1	I	III	IIII	II			-21,2%	
2		II	I	I			-23,6%	
3 _A			I	II			-11,4%	
3 _B					IIII	II	+33,0%	
4			I	IIII	IIII	IIII	+22,2%	
5			I	IIII	II	I	+4,0%	
6		IIII	IIII	IIII	IIII		-22,5%	

Gesamtwertung 18-KGS

Abb. 9d-f) Abweichungen vom individuellen Mittelwert (Vertragsbereich und s-Bereiche)

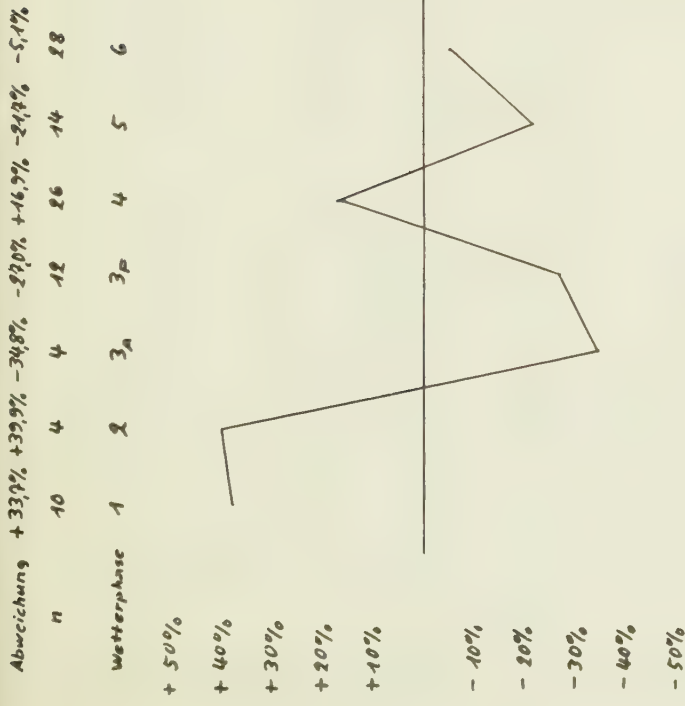


Abb. 10a) Abweichung vom individuellen Mittelwert für die 17-KS (in %)

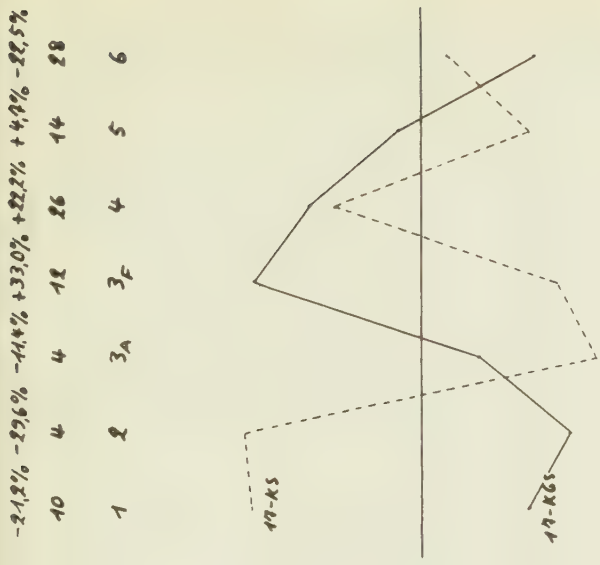


Abb. 10b) Abweichung vom individuellen Mittelwert für die 17-KGS (in %)

	1		2		3A		3F		4		5		6	
	n	Dx	n	Dx	n	Dx	n	Dx	n	Dx	n	Dx	n	Dx
IV		-	2	+ 56,6%		-	1	- 46,7%	6	+ 7,8%	1	- 40,0%	7	- 10,4%
V	3	+ 63,5%		-	2	- 66,3%	2	- 50,9%	7	+ 30,6%	4	- 24,8%	4	- 15,6%
VI	4	+ 23,8%	1	+ 19,1%		-	6	- 13,5%	4	+ 19,1%	3	- 25,4%	8	- 4,1%
VII	3	+ 17,1%		-		-	1	- 11,3%	2	+ 16,0%	3	- 14,5%	4	- 7,0%
I		-	1	+ 27,4%	2	- 3,4%	2	- 42,1%	7	+ 8,6%	3	- 15,0%	5	+ 10,4%
12-KS	10	+ 33,7%	4	+ 39,9%		- 34,8%	12	- 27,0%	26	+ 16,9%	14	- 21,7%	28	- 5,1%
s		± 30,85%		± 20,19%		± 37,20%		± 18,93%		± 43,75%		± 19,40%		± 23,75%
IV		-	2	- 17,4%		-	1	+ 101,6%	6	+ 25,7%	1	- 9,5%	7	- 30,2%
V	3	- 31,8%		-	2	- 21,2%	2	+ 39,1%	7	+ 20,1%	4	+ 0,7%	4	- 20,2%
VI	4	- 21,7%	1	- 41,7%		-	6	+ 20,1%	4	+ 33,3%	3	+ 18,0%	8	- 22,6%
VII	3	- 10,2%		-		-	1	+ 46,8%	2	+ 14,2%	3	+ 1,3%	4	- 11,8%
I		-	1	- 41,7%	2	- 1,6%	2	+ 24,4%	7	+ 13,1%	3	+ 4,9%	5	- 21,9%
12-KS	10	- 21,2%	4	- 29,6%		- 11,4%	12	+ 33,0%	26	+ 22,2%	14	+ 4,7%	28	- 22,5%
s		± 14,80%		± 14,16%		± 14,81%		± 24,60%		± 16,55%		± 12,38%		± 13,18%

Tab. 15) Prozentuale Abweichung der Steroidausscheidung vom individuellen Mittelwert bei den einzelnen Wetterphasen

		t	P	f	
Wetterphase 1 und 2		0,34	$0,25 < P < 0,40$	12	
1	3 _A	3,56	$0,0005 < P < 0,0025$	12	signifikant
1	3 _F	5,61	$0 < P < 0,0005$	20	signifikant
1	4	1,27	$0,10 < P < 0,15$	34	
1	5	5,22	$0 < P < 0,0005$	22	signifikant
1	6	4,15	$0 < P < 0,0005$	36	signifikant
2	3 _A	3,48	$0,005 < P < 0,01$	6	signifikant
2	3 _F	5,79	$0 < P < 0,0005$	14	signifikant
2	4	1,20	$0,10 < P < 0,15$	28	
2	5	5,50	$0 < P < 0,0005$	16	signifikant
2	6	3,40	$0,0005 < P < 0,0025$	30	signifikant
3 _A	3 _F	0,55	$0,25 < P < 0,30$	14	
3 _A	4	2,59	$0,005 < P < 0,01$	28	signifikant
3 _A	5	0,97	$0,15 < P < 0,20$	16	
3 _A	6	2,18	$0,0125 < P < 0,025$	30	
3 _F	4	3,84	$0 < P < 0,0005$	36	signifikant
3 _F	5	0,69	$0,20 < P < 0,25$	24	
3 _F	6	2,78	$0,0025 < P < 0,005$	38	signifikant
4	5	3,72	$0 < P < 0,0005$	38	signifikant
4	6	2,68	$0,0025 < P < 0,005$	52	signifikant
5	6	2,22	$0,0125 < P < 0,025$	40	

Tab. 16a) Signifikanzprüfung der 17-Ketosteroidausscheidung bei den einzelnen Wetterphasen

		t	P	f	
Wetterphase	1 und 2	0,97	$0,15 < P < 0,20$	12	
	1 3 _A	1,12	$0,10 < P < 0,15$	12	
	1 3 _F	6,19	$0 < P < 0,0005$	20	signifikant
	1 4	2,08	$0 < P < 0,0005$	34	signifikant
	1 5	4,66	$0 < P < 0,0005$	22	signifikant
	1 6	0,26	$0,35 < P < 0,40$	36	
	2 3 _A	1,78	$0,05 < P < 0,10$	6	
	2 3 _F	4,76	$0 < P < 0,0005$	14	signifikant
	2 4	5,92	$0 < P < 0,0005$	28	signifikant
	2 5	4,45	$0 < P < 0,0005$	16	signifikant
	2 6	1,00	$0,15 < P < 0,20$	30	
	3 _A 3 _F	3,36	$0,0005 < P < 0,0025$	14	signifikant
	3 _A 4	3,82	$0 < P < 0,0005$	28	signifikant
	3 _A 5	2,21	$0,0125 < P < 0,025$	16	
	3 _A 6	1,54	$0,05 < P < 0,10$	30	
	3 _F 4	1,59	$0,05 < P < 0,10$	36	
	3 _F 5	3,20	$0 < P < 0,0005$	24	signifikant
	3 _F 6	9,24	$0 < P < 0,0005$	38	signifikant
	4 5	3,46	$0,0005 < P < 0,0025$	38	signifikant
	4 6	11,00	$0 < P < 0,0005$	52	signifikant
	5 6	6,43	$0 < P < 0,0005$	40	signifikant

Tab. 16b) Signifikanzprüfung der 17-ketogenen - Steroidausscheidung bei den einzelnen Wetterphasen

Zusammenfassung

1) In einer 8-fachen Bestimmung, in 12 2-fachen und 12 6-fachen Bestimmungen wurde die Fehlerbreite der angewendeten Bestimmungsmethode für Corticosteroide festgelegt. Für die Bestimmung der 17-KS (ZIMMERMANN 1935⁴⁶; Modifikation nach ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS 1952⁵²; Extraktion des Farbstoffes mit Chloroform) liegt die Fehlerbreite zwischen $\pm 3,92 \%$ und $\pm 5,52 \%$; für die Bestimmung der 17-KGS (Wismutatoxydation von Corticosteroiden zu 17-KS nach NORIMBERSKI 1952²⁸, BROOKS und NORIMBERSKI 1953⁴, EDICZFALUSY, PLANTIN, BIRKE und WESTMANN 1955¹⁰; Extraktion des Farbstoffes nach der oben genannten Modifikation) liegt die Fehlerbreite zwischen $\pm 3,43 \%$ und $\pm 4,45 \%$.

2) Eine Störung der Zimmermann'schen Farbreaktion zur Bestimmung der Steroidausscheidung im Urin ist bei Zusatz von sechs Antikonvulsiva zu Aqua dest. [Reagentienleerwertbestimmung] und zu Nativurin nicht nachweisbar (insgesamt 144 Einzelbestimmungen).

3) Der individuelle Mittelwert der Ausscheidung sowohl für die 17-KS als auch für die 17-KGS liegt bei allen fünf untersuchten Kindern mit cerebralen Anfallsleiden etwas höher gegenüber den bisher angegebenen Mittelwerten für die jeweilige Altersstufe. Sehr wahrscheinlich ist dies bedingt durch die hohe Biotropie der Wettervorgänge während des Untersuchungszeitraumes. Eine Nebennierenrinden-Insuffizienz, wie sie RETT (1954)³⁴ angenommen hatte, ist bei dieser nochmaligen Nachprüfung nicht feststellbar. Für die 17-KS wird vielmehr das Untersuchungsergebnis von PIESBERGEN (1956)³², der eine erhöhte Ausscheidung bei großer Schwankungsbreite gefunden hatte, bestätigt.

4) Bei allen fünf Kindern ist bei täglicher Bestimmung der Steroidausscheidung im Urin auch über einen längeren Zeitraum hin (von 23 bis zu 49 Tagen: insgesamt 174 Einzelbestimmungen) keine signifikante quantitative Beeinflussung der Ausscheidung von Corticoid-Meta-

boliten durch die Medikation mit Antikonvulsiva erkennbar (Stienprobenprüfung jeweils an Tagen mit gleicher Wetterphase). - Das Verhältnis der drei Kolorimetriemodifikationen der Zimmermann'schen Farbreaktion zueinander (Modifikation I CALLOW 1938 ⁷, 1950 ⁸; Modifikation II ZIMMERMANN 1936 ⁴⁷, 1955 ⁵⁴; Modifikation III ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS 1952 ⁵²) zeigt bei der Bestimmung der 17-KGS unter der Gabe von Antikonvulsiva gegenüber der Zeit vor der Behandlung keine wesentlichen Abweichungen, sondern nur Schwankungen, welche innerhalb der physiologischen Variationsbreite liegen. Es ist also auch keine qualitative Änderung der ausgeschiedenen Corticoid-Metaboliten durch die Medikation von Antikonvulsiva anzunehmen.

5) An den Tagen mit Stresssituation (Klinikaufnahme, Lumbalpunktion, Pneumoencephalographie) zeigt sich eine deutliche Erhöhung der 17-KGS-Ausscheidung gegenüber dem individuellen Mittelwert, während die 17-KS-Werte nicht oder nur gering erhöht sind. Unter ACTH-Medikation betrug die maximale Steigerung für die 17-KGS fast 200 % bei nur mäßigem Anstieg der 17-KS-Werte.

Bei einem Kind mit Hirnmißbildung (III) wurden während des Klinikaufenthaltes häufig Anfälle beobachtet. Die Ausscheidung der 17-KS wird davon nicht beeinflusst. Dagegen ist die Ausscheidung der 17-KGS an den Anfallstagen, teilweise auch an den darauf folgenden Tagen, im Durchschnitt gegenüber den anfallsfreien Tagen signifikant erhöht. Diese Beobachtung läßt sich als Ausdruck der durch einen Anfall hervorgerufenen Stresssituation deuten. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die erhöhte Aktivität der Nebennierenrinde für die Auslösung der Anfälle verantwortlich ist. - Bei einem anderen Kind mit Toxoplasmose (IV), bei dem gehäuft Absencen-ähnliche Zustände auftraten, kann keine sichere Abhängigkeit der Höhe der Steroidausscheidung vom Anfallsgeschehen festgestellt werden. - Die restlichen drei Kinder waren während der stationären Behandlung anfallsfrei geblieben.

6) Bei der Auswertung der Untersuchungsreihen (nach Ausschluß der Tage, an denen eine individuelle Stresssituation erkennbar war: insgesamt noch 98 Einzelbestimmungen) zeigt sich als Nebenbefund eine deutliche Abhängigkeit der Steroidausscheidung von Witterungseinflüssen.

Die Ausscheidung der 17-KS ist - wie schon von ZIMMERMANN und HOFSCHLÄGER (1955) ⁵² beschrieben - bei „anticyklonalem Schönwetter“ erhöht. Für die Wetterphasen 1 und 2 konnte diese Angabe bei den vorliegenden Werten statistisch gesichert werden. Außerdem ist bei Wetterphase 4, welche jedoch dem „cyklonalen“ Wettergeschehen zuzurechnen ist, die Ausscheidung der 17-KS deutlich erhöht.

Durch fortlaufende Untersuchungen über einen längeren Zeitraum wurde erstmals der Witterungseinfluß auf die 17-KGS-Ausscheidung genauer erfaßt. Dabei zeigt sich ein teilweise entgegengesetztes Verhalten gegenüber der 17-KS-Ausscheidung. Die Ausscheidung der 17-KGS ist an Tagen mit Wetterphase 3_F, 4 und 5 signifikant erhöht. Diese Wetterphasen scheinen als biologisch ungünstiges „cyklonales Schlechtwetter“ für den menschlichen Organismus eine allgemeine Stresssituation darzustellen.

Wegen der relativ geringen Anzahl der hier vorliegenden Stichprobenpunkte wären zur endgültigen Klärung dieser Frage weitere Untersuchungen mit einem größeren statistischen Material notwendig.

Anhang:

1) Statistische Formeln

arithmetisches Mittel $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

mittlere Abweichung $s = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

Variabilitätskoeffizient $v = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$

Annahmebereich
(Vertrauensbereich)
für die statistische
Hypothese $\bar{x} - \mu_0 = \pm t \frac{s}{\sqrt{n}}$

T-Test $t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s_d} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$

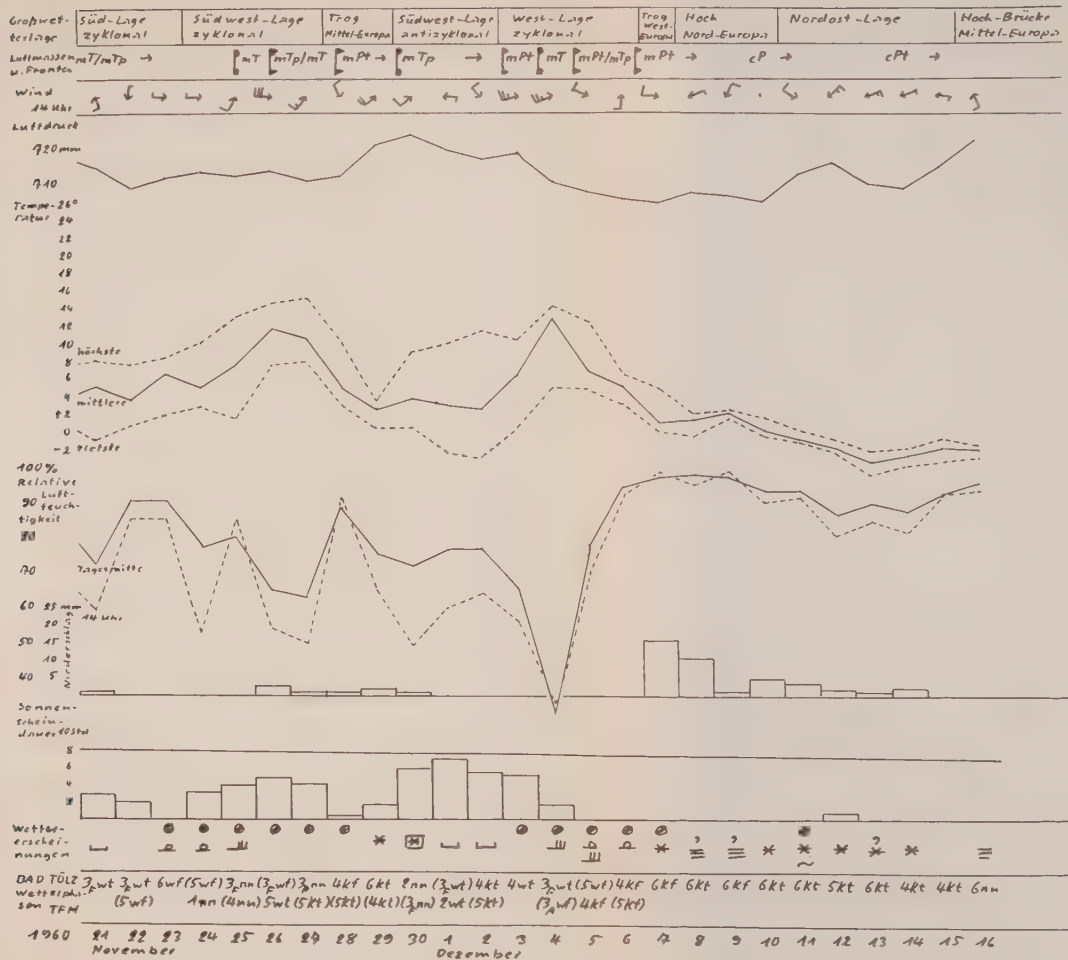
$$s_d^2 = \frac{\sum (x'_i - \bar{x}')^2 + \sum (x''_i - \bar{x}'')^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

statistische
Wahrscheinlichkeit $p = \frac{n_1}{n}$

es gilt $0 \leq n_1 \leq n$

P ist daher eine rationale Zahl $0 \leq p \leq 1$

2) Wetterkarte für den Untersuchungszeitraum



Wetterkarte für den
Untersuchungszeitraum

siehe hierzu Schnellbericht
des Deutschen Wetter-
dienstes Aug. - Dez. 1960

Literaturverzeichnis

- 1) Bamann, E. und Ullmann, E., Chem. Untersuchung v. Arzneigemischen, Arzneyspezialitäten und Giftstoffen, Stuttgart (1960)
- 2) Brezowsky, H., Ber. d. Dt. Wetterd. 54, 75 (1959)
- 3) Brezowsky, H., Med. Klinik 55, 2235 (1960)
- 4) Brooks, C. J. W. und Norymberski, J. K., Bioch. J. 55, 371 (1953)
- 5) Butenandt, I., Dissertation, München (1959)
- 6) Callow, N. H., Callow, R. K. und Emmens, C. W., Bioch. J. 32, 1312 (1938)
- 7) Callow, R. K., Proc. Roy. Soc. Lond., 31, 841 (1938)
- 8) Callow, R. K., The Chemical Assay of Steroids of the Androgen an Adrenocortical Hormone Groups, in: Hormone Assay, New York (1950) 363
- 9) Connel, A. M., Cooper, J. und Redfearn, J. W., Acta endocr. 27 179 (1958)
- 10) Diczfalussy, E., Plantin, L. O., Birke, G. und Westmann, A., Acta endocrin. (Copenh.) 18, 356 (1955)
- 11) Documenta Geigy, Wiss. Tab. Basel (1960⁶)
- 12) Dummermuth, G., Helvet. pediatr. Acta 14, 250 (1959)
- 13) Everett, G. M., Federation Proc. 8, 289 (1949)
- 14) Freisleder, W., Butenandt, I., Brüning I., Widmaier, G.,

Klin. Wschr. 37, 817 (1959)

- 15) Freisleder, W., Acta endocr. 35, 95 (1960)
- 16) Handley, R. und Stewart A. S. A., Lancet I, 742 (1952)
- 17) Hauptmann, A., Münch. Med. Wschr. 59, 1907 (1912)
- 18) Jaffé, M., Z. physiol. Chemie 10, 390 (1886)
- 19) Klein, R. und Livingstone, S., J. Pediatr. 37, 733 (1950)
- 20) Koen, F., und Grützner, A., Münch. Med. Wschr. 102, 36 (1960)
- 21) Köhler, U., Ther. d. Gegenwart 103, 7 (1964)
- 22) Knorr, D., in Linneweh, Fortschritte d. Päd., im Druck (1965)
- 23) Laros, K., Z. Inn. Med. 10, 641 (1955)
- 24) von Lepel, E., Z. f. Kinderheilkunde 86, 503 (1961)
- 25) Liebreich, O., Berl. klin. Wschr. (1869) 325
- 26) Locock, C., Lancet I 527 (1857)
- 27) Menger, W., Suppl. ad Annales Paediatr. Fasc. 68 (1958)
- 28) Norymberski, J. K., Nature (London) 170, 1074 (1952)
- 29) Norymberski, J. K., Stubbs, R. D. und West, H. F., Lancet 27
1276 (1953)
- 30) Oeschey, K. G., Z. f. Kinderheilkunde 82, 438 (1959)
- 31) Pache, H. D., Deutscher Pädiater Kongress, München, 2. Sept.
1959

- 32) Piesbergen, H., Dissertation, München (1956)
- 33) Putnam, T. J., und Meritt H. H., Science 85, 525 (1937)
- 34) Rett, A., Dtsch. Med. Wschr. 79, 556 (1954)
- 45) Richards, R. K., Arch. Neurol. a. Psychiat. 55, 164, (1945)
- 36) de Rudder, B., Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen,
Heidelberg (1952³)
- 37) Schnellbericht d. Dt. Wetterdienstes, München (1960) August
bis Dezember
- 38) Sharp, G. W. G., Slorach, S. A. und Vipond, H. J., J. endocrin.
22, 377 (1961)
- 39) Toman, J. E. P. und Taylor, J. D., Arzneim. Forsch. 3, 175
(1954)
- 40) Ungeheuer, H., Ber. d. Dt. Wetterd. 16 (1955)
- 41) Weber, E., Grundriß der Biologischen Statistik, Jena (1961)
- 42) Weise, E. und Tropp, H., Z. physiol. Chemie 178, 125 (1928)
- 43) Wilson, H., Arch. Biochemistry 52, 217 (1954)
- 44) Wolf, H. E. und Brezowsky H., Med. Monatsschr. 11, 719 (1959)
- 45) Zimmermann, F. T., Arch. Neurol. a. Psychiat. 66, 156 (1951)
- 46) Zimmermann, W., Z. physiol. Chemie 233, 257 (1935)
- 47) Zimmermann, W., Z. physiol. Chemie 245, 47 (1936)
- 48) Zimmermann, W., Dissertation, Bonn (1936)

- 49) Zimmermann, W., Habilitationsschrift, Breslau (1943)
- 50) Zimmermann, W., Vitamine u. Horm. (Leipzig) 5, 1 (1944)
- 51) Zimmermann, W., Vitamine u. Horm. (Leipzig) 5, 124 (1944)
- 52) Zimmermann, W., Anton, H. U. und Pontius, D., Z. physiol. Chemie 289, 91 (1952)
- 53) Zimmermann, W. und Hofschläger, J., Acta endocrin. (Copenh.) 12, 225 (1953)
- 54) Zimmermann, W., Chem. Bestimmungsmeth. von Steroidhormonen, Heidelberg (1955)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. D. Pache für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Anregungen und die verständnisvolle Förderung bei der Abfassung der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. med. A. Wiskott möchte ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in der Universitäts-Kinderklinik und für die Übernahme des Korreferates Dank sagen.

Gedankt sei ferner den Firmen Bayer - Leverkusen, Merck - Darmstadt, Nordmark-Werke - Hamburg, Rhein-Pharma - Heidelberg, Sandoz - Nürnberg, Parke-Davis - München für ihre Mitteilungen über die von ihnen hergestellten Antikonvulsiva und für die Überlassung von Reinstsubstanzen, außerdem dem Wetteramt München für die entsprechenden Wetterunterlagen und Auskünfte.

Lebenslauf

Am 27. Januar 1929 wurde ich als Sohn der Eheleute Dr. med. Norbert Genius, prakt. Arzt und Geburtshelfer, und Josefine Genius, geb. Schwab, in Bonn/Rhl. geboren. Bis 1933 wohnten meine Eltern in Gemünd/Eifel und dann in Mayen/Rhl. Dort besuchte ich ab Ostern 1935 die Volksschule und vom Schuljahr 1939 ab das Neusprachliche Gymnasium. Gegen Kriegsende zogen wir vorübergehend zu den Großeltern nach Andernach/Rhl. Vom Herbst 1945 an war ich Schüler des dortigen Stiftsgymnasiums. Im Juli 1948 legte ich die Reifeprüfung ab. Anschließend erfolgte Ausbildung im Orgelspiel mit gleichzeitiger handwerklicher Tätigkeit im Orgelbau.

Im WS 1950/51 begann ich an der Theologischen Fakultät in Trier das Studium der Philosophie und Theologie, welches ich dann zum WS 1951/52 bis zum WS 1956/57 an der Münchener Universität fortsetzte (einschließlich Pädagogik und Psychologie).

Ab September 1956 erteilte ich an Volks- und Sonderschulen und seit 1960 auch am Spastikerzentrum/München (bis Dezember 1960) katholischen Religionsunterricht.

Im SS 1957 begann ich das Studium der Medizin (Universität München). Am 19. Dezember 1962 bestand ich das ärztliche Examen.

Vom Januar 1963 bis zum Dezember 1964 war ich als Medizinalassistent in der Chirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Inneren Medizin und in der Kinderheilkunde tätig. Am 1. Januar 1965 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

